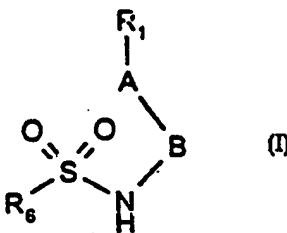
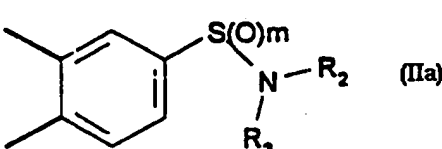
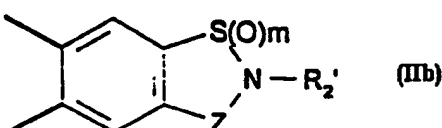


✓ 87

PCT
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07C 311/39, 323/67, 311/48, 311/40, C07D 275/06, 333/34, 213/76, A61K 31/18</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/03953</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 6. Februar 1997 (06.02.97)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/02954</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 5. Juli 1996 (05.07.96)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: A 1242/95 21. Juli 1995 (21.07.95) AT A 1243/95 21. Juli 1995 (21.07.95) AT</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HAFSLUND NYCOMED PHARMA AG [AT/AT]; St. Peterstrasse 25, A-4020 Linz (AT).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BLASCHKE, Heinz [AT/AT]; Stanglhofweg 7, A-4020 Linz (AT). KREMMINGER, Peter [AT/AT]; Margeritenstrasse 10, A-4481 Asten (AT). HARTMANN, Michael [AT/AT]; Pulvermühlstrasse 20, A-4040 Linz (AT). FELLIER, Harald [AT/AT]; Golfplatzstrasse 12, A-4040 Linz (AT). BERG, Jörg [DE/AT]; Asangerweg 8, A-4040 Linz (AT). CHRISTOPH, Thomas [DE/DE]; Apolloniastrasse 91, D-52080 Aachen (DE). ROVENSZKY, Franz [AT/AT]; Ziehrerstrasse 27, A-4020 Linz (AT). STIMMEDER, Dagmar [AT/AT]; Neubauzeile 112, A-4020 Linz (AT).</p>		
<p>(74) Anwalt: LANDGRAF, Elvira; Hafslund Nycomed Pharma AG, St. Peterstrasse 25, A-4020 Linz (AT).</p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p style="text-align: center;"> Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> </p>		
<p>(54) Title: DERIVATIVES OF BENZOSULPHONAMIDES AS INHIBITORS OF THE ENZYME CYCLO-OXYGENASE II</p> <p>(54) Bezeichnung: DERIVATE VON BENZOSULFONAMIDEN ALS HEMMER DES ENZYM CYCLOOXYGENASE II</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>(I)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>(IIa)</p> </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: center; align-items: center; margin-top: 20px;"> <div style="text-align: center;">  <p>(IIb)</p> </div> </div>		
<p>(57) Abstract</p> <p>Compounds of the formula (I) in which A is oxygen, sulphur or NH; B is a group of the formula (IIa) or (IIb); and the other variables have the meaning given in claim 1, may be used as inhibitors of the enzyme cyclo-oxygenase II.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Verbindungen der Formel (I), in der A Sauerstoff, Schwefel oder NH, B eine Gruppe der Formel (IIa) oder (IIb) bedeuten; und die anderen Variablen die in dem Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben; sind verwendbar als Hemmer des Enzym Cyclooxygenase II.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauritanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

DERIVATE VON BENZOSULFONAMIDEN ALS HEMMER DES ENZYM CYCLOOXYGENASE II

Die Erfindung betrifft neue Derivate von Benzolsulfonsäuren mit antiinflammatorischer Wirkung.

5

Prostaglandine spielen eine entscheidende Rolle in Entzündungsprozessen und die Hemmung der Prostaglandinbildung, speziell der Bildung von PGG_2 , PGH_2 und PGE_2 ist die gemeinsame Eigenschaft von antiinflammatorisch wirkenden Verbindungen. Die bekannten nicht steriodalen antiinflammatorischen Wirkstoffe (NSAIDs), die bei Entzündungsprozessen Prostaglandin-induzierten Schmerz und Schwellungen reduzieren, beeinflussen auch Prostaglandin-regulierte Prozesse, die nicht mit Entzündungsprozessen einhergehen. Daher verursachen die meisten bekannten NSAIDs in höheren Dosen unerwünschte Nebenwirkungen, oft sogar lebensbedrohende Geschwüre, insbesondere Magengeschwüre, Magenblutungen und dergleichen. Dadurch wird das therapeutische Potential dieser Verbindungen entscheidend eingeschränkt.

15

Die meisten bekannten NSAIDs hemmen die Bildung von Prostaglandinen durch Hemmung von Enzymen im menschlichen Arachidonsäure-Stoffwechsel, insbesondere durch Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase (COX). Ein erst vor kurzem entdecktes Enzym des menschlichen Arachidonsäure-Stoffwechsels ist das Enzym Cyclooxygenase II (COX-2). (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89, 7384, 1992). COX-2 wird durch Cytokine oder Endotoxine induziert. Die Entdeckung dieses induzierbaren Enzyms, das in Entzündungsprozessen eine entscheidende Rolle spielt, eröffnet die Möglichkeit selektiv wirksame Verbindungen mit antiinflammatorischer Wirkung zu suchen, die den Entzündungsprozeß wirksamer hemmen ohne andere Prostaglandin-regulierte Prozesse zu beeinflussen und dabei weniger und weniger schwere Nebenwirkungen aufweisen.

25

Aus WO 94/13635 sind 5-Methylsulfonamid-1-indanone bekannt, die das Enzym Cyclooxygenase II hemmen und daher bei der Behandlung von Entzündungsprozessen eingesetzt werden können. Das Potential und die Nebenwirkungen dieser Verbindungen sind bisher noch nicht zur Gänze abgeklärt. Ferner sind diese bekannten Verbindungen schlecht löslich und weisen daher entscheidende Nachteile bei der Formulierung und Anwendung auf. Es besteht daher nach wie v r der Bedarf an neuen Cyclooxygenase II-selektiven Verbindungen, die durch ihr Wirk- und

30

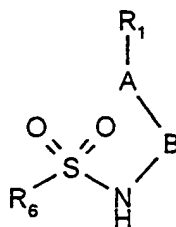
Nebenwirkungsprofil sicher und effizient in der Anwendung bei der Behandlung von entzündlichen Prozessen sind.

- 5 Aufgabe der vorliegenden Erfindung war daher die Bereitstellung neuer nichtsteroidaler Entzündungshemmer (NSAIDs), die selektiv Cyclooxygenase II (COX-2) hemmen, und daher weniger und weniger schwere unerwünschte Nebenwirkungen aufweisen.

- 10 Diese Aufgabe konnte unerwarteterweise durch die Bereitstellung von neuen Derivaten von Benzolsulfonsäuren gelöst werden. Diese neuen Verbindungen weisen durch ihre selektive Wirkung auf das Enzym Cyclooxygenase II ausgezeichnete antiinflammatorische, analgetische, antipyretische und antiallergische Wirkung auf, ohne jedoch die äußerst unerwünschten Nebenwirkungen bekannter Antiinflammatorika aufzuweisen.

Gegenstand der Erfindung sind daher Verbindungen der Formel I

15



I

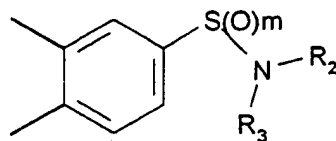
in der

A Sauerstoff, Schwefel oder NH,

R₁ einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen, Alkyl, CF₃ oder Alkoxy substituierter Cycloalkyl-, Aryl- oder Heteroarylrest

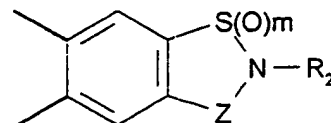
20

B eine Gruppe der Formel II a oder II b



II a

oder



II b

R_2 und R_3 unabhängig voneinander Wasserstoff, einen gegebenenfalls polyfluorierten Alkylrest, einen Aralkyl- Aryl- oder Heteroarylrest oder einen Rest $(CH_2)_n-X$,
oder

R_2 und R_3 gemeinsam mit dem N- Atom einen drei bis siebengliedrigen, gesättigten, teilweise
5 oder vollständig ungesättigten Heterocyclus mit einem oder mehreren Heteroatomen N, O, oder
S, der gegebenenfalls durch Oxo, einen Alkyl-, Alkylaryl- oder Arylrest oder einen Rest
 $(CH_2)_n-X$ substituiert sein kann,

R_2 Wasserstoff, einen gegebenenfalls polyfluorierten Alkylrest, einen Aralkyl- Aryl- oder He-
teroarylrest oder einen Rest $(CH_2)_n-X$,

10 wobei

X Halogen, NO_2 , $-OR_4$, $-COR_4$, $-CO_2R_4$, $-OCO_2R_4$, $-CN$, $-CONR_4OR_5$, $-CONR_4R_5$, $-SR_4$, $-S(O)R_4$, $-S(O)_2R_4$, $-NR_4R_5$, $-NHC(O)R_4$, $-NHS(O)_2R_4$

Z $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CO-$, $-CO-$
 CH_2- , $-NHCO-$, $-CONH-$, $-NHCH_2-$, $-CH_2NH-$, $-N=CH-$, $-NHCH-$, $-CH_2-CH_2-NH-$, $-CH=CH-$,

15 $>N-R_3$, $>C=O$, $>S(O)_m$,

R_4 und R_5 unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl oder Aryl,
n eine ganze Zahl von 0 bis 6,

R_6 einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 - 4 C- Atomen, der gegebenen-
falls durch Halogen oder Alkoxy ein- oder mehrfach substituiert sein kann, oder CF_3 und

20 m eine ganze Zahl von 0 bis 2

bedeuten,

mit der Bedingung, daß A nicht O bedeutet, wenn R_6 CF_3 bedeutet,

und deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

25 A bedeutet Sauerstoff, Schwefel oder NH.

R_1 bedeutet einen Cycloalkylrest, beispielsweise einen Cyclohexyl- oder einen Cyclopentylrest,
einen Arylrest, beispielsweise einen Phenylrest, oder Heteroarylrest, beispielsweise einen Furyl-
, Thienyl-, Thiazolyl-, Imidazolyl-, Thiadiazolyl-, Pyridyl-, Pyrazolylrest.

30 Diese Reste können gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Halogen, beispielsweise Cl, F, Br,
oder durch CF_3 oder Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen, beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, iso-

Propyl, Butyl, iso-Butyl oder tertiär-Butyl oder Alkoxy mit 1 - 4 C- Atomen, beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy oder Butoxy substituiert sein.

- R_2 und R_3 bedeuten unabhängig voneinander Wasserstoff, einen gegebenenfalls polyfluorierten Alkylrest mit 1 - 6 C-Atomen, beispielsweise Methyl-, einen Ethyl-, einen Propyl-, einen iso-Propyl, einen Butyl-, einen iso-Butyl-, einen tertiär-Butyl-, einen Pentyl-, einen iso-Pentyl-, einen Hexyl- oder einen iso-Hexylrest, einen Rest CF_3 oder C_2F_5 , einen Aralkylrest mit 1- 4 C-Atomen in der Alkylkette, beispielsweise einen Benzylrest, einen Ethylphenylrest, einen Arylrest, beispielsweise einen Phenylrest oder einen Heteroarylrest, beispielsweise einen Pyridylrest, einen Pyridazinylrest, einen Thienylrest, einen Thiazoylrest oder einen Isothiazolylrest.

- R_2 und R_3 können ferner unabhängig voneinander einen Rest $-(CH_2)_n-X$, bedeuten, wobei X Halogen, $-NO_2$, $-OR_4$, $-COR_4$, $-CO_2R_4$, $-OCO_2R_4$, $-CN$, $-CONR_4OR_5$, $-CONR_4R_5$, $-SR_4$, $-S(O)R_4$, $-S(O)_2R_4$, $-NR_4R_5$, $-NHC(O)R_4$, $-NHS(O)_2R_4$, und n eine ganze Zahl von 0 bis 6 ist.
- Beispiele für solche Reste sind Halogenalkylreste, beispielsweise Chlormethyl, Chlorethyl, der Rest $-CN$, Nitroalkylreste, beispielsweise Nitromethyl-, Nitro-ethyl, oder Cyanoalkylreste, beispielsweise Cyanomethyl, Cyanopropyl, Cyanoethyl, ein Hydroxyrest oder Hydroxyalkylreste, beispielsweise Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, Hydroxypropyl Bishydroxymethyl-methyl. Weitere Beispiele sind Alkoxyreste wie Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Pentoxy, die Reste Methyloxy-ethyl, Ethyloxy-methyl, Carbonsäurereste wie Ethoxycarbonyl-, Methoxycarbonyl, Acetyl-, Propionyl-, Butyryl-, Isobutyrylreste und deren Alkyl-, Aralkyl- oder Aryl-ester, Carbamoylreste, Oxycarbonyloxyreste, beispielsweise der Ethoxycarbonyloxyrest, Carboximidsäurereste, Thiocarboxyreste und dergleichen.

- Z-bedeutet $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CO-$, $-CO-CH_2-$, $-NHCO-$, $-CONH-$, $-NHCH_2-$, $-CH_2NH-$, $-N=CH-$, $-NHCH-$, $-CH_2-CH_2-NH-$, $-CH=CH-$, $>N-R_3$, $>C=O$, $>S(O)_m$, wobei m eine ganze Zahl von 0 bis 2 bedeutet.

- R_2' bedeutet Wasserstoff, einen gegebenenfalls polyfluorierten Alkylrest mit 1 - 6 C-Atomen, beispielsweise Methyl-, einen Ethyl-, einen Propyl-, einen iso-Propyl, einen Butyl-, einen iso-Butyl-, einen tertiär-Butyl-, einen Pentyl-, einen iso-Pentyl-, einen Hexyl- oder einen iso-Hexylrest, einen Rest CF_3 oder C_2F_5 , einen Aralkylrest mit 1- 4 C- Atomen in der Alkylkette,

beispielsweise einen Benzylrest, einen Ethylphenylrest, einen Arylrest, beispielsweise einen Phenylrest oder einen Heteroarylrest, beispielsweise einen Pyridylrest, einen Pyridazinyrest, einen Thienylrest, einen Thiazoylrest oder einen Isothiazoylrest.

R_2' kann ferner einen Rest $-(CH_2)_n-X$, bedeuten, wobei X Halogen, $-NO_2$, $-OR_4$, $-COR_4$, $-CO_2R_4$, $-OCO_2R_4$, $-CN$, $-CONR_4OR_5$, $-CONR_4R_5$, $-SR_4$, $-S(O)R_4$, $-S(O)_2R_4$, $-NR_4R_5$, $-NHC(O)R_4$, $-NHS(O)_2R_4$, und n eine ganze Zahl von 0 bis 6 ist

R_4 und R_5 bedeuten unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl mit 1 - 6 C-Atomen, Aralkyl mit 1 - 4 C-Atomen in der Alkylkette, beispielsweise Benzyl, Ethylphenyl oder Aryl, beispielsweise Phenyl.

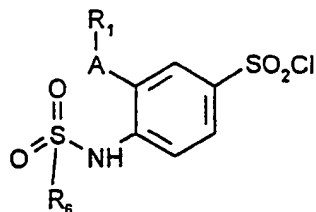
Weiters können R_2 und R_3 gemeinsam mit dem N-Atom einen drei- bis siebengliedrigen, gesättigten, teilweise oder vollständig ungesättigten Heterocyclus mit einem oder mehreren Heteroatomen N, O, oder S, bilden, der gegebenenfalls durch Oxo, einen Alkyl-, Alkylaryl- oder Arylrest oder einen Rest $(CH_2)_n-X$, wobei X Halogen, NO_2 , $-OR_4$, $-COR_4$, $-CO_2R_4$, $-OCO_2R_4$, $-CN$, $-CONR_4OR_5$, $-CONR_4R_5$, $-SR_4$, $-S(O)R_4$, $-S(O)_2R_4$, $-NR_4R_5$, $-NHC(O)R_4$, $-NHS(O)_2R_4$, und n eine ganze Zahl von 0 bis 6 bedeutet, substituiert sein kann.

Beispiele für solche Ringe sind der Morpholylrest, der Aziridinyrest, der Azetidinyrest, der Pyridylrest, der Pyrazolylrest, der Thiazolylrest und dergleichen.

R_6 bedeutet einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 - 4 C-Atomen, beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, iso-Propyl, Butyl, iso-Butyl oder tertiär-Butyl. Diese Reste können gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Halogen, beispielsweise Cl, F, oder Br, oder Alkoxy, beispielsweise Methoxy, Ethoxy und dergleichen substituiert sein.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen B eine Gruppe der Formel II a bedeutet, können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel III

6



III

mit einer Verbindung der Formel IV



IV

5

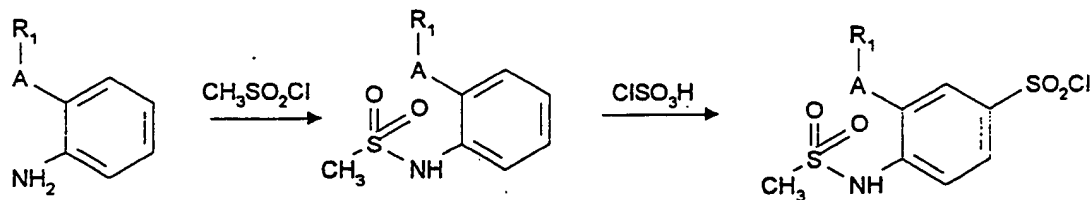
oder deren Salz umsetzt.

Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise in Gegenwart eines unter Reaktionsbedingungen inerten Verdünnungs- oder Lösungsmittels, beispielsweise Dioxan, Tetrahydrofuran oder dergleichen.

Die Reaktionstemperatur beträgt etwa -10°C bis zur Rückflußtemperatur des Lösungs- oder

10 Verdünnungsmittels, vorzugsweise -10°C bis Raumtemperatur.

Die Ausgangsverbindungen der Formel III können beispielsweise nach folgendem Reaktionsschema oder durch andere dem Fachmann geläufige Methoden hergestellt werden.



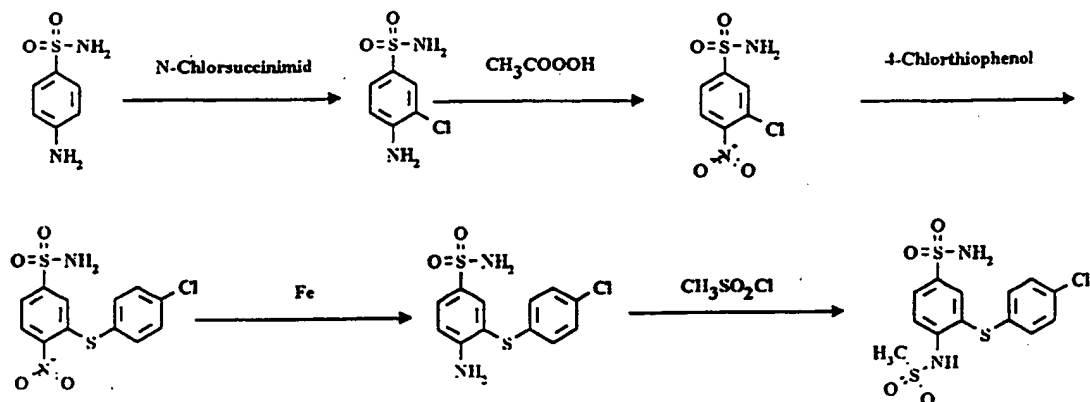
15

Schema 1

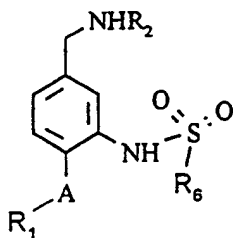
Weiters können die Verbindungen der Formel I, in denen B eine Gruppe IIa bedeutet nach folgendem Reaktionsschem hergestellt werden:

20

7



- Die erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen B eine Gruppe der Formel II b können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel V



V

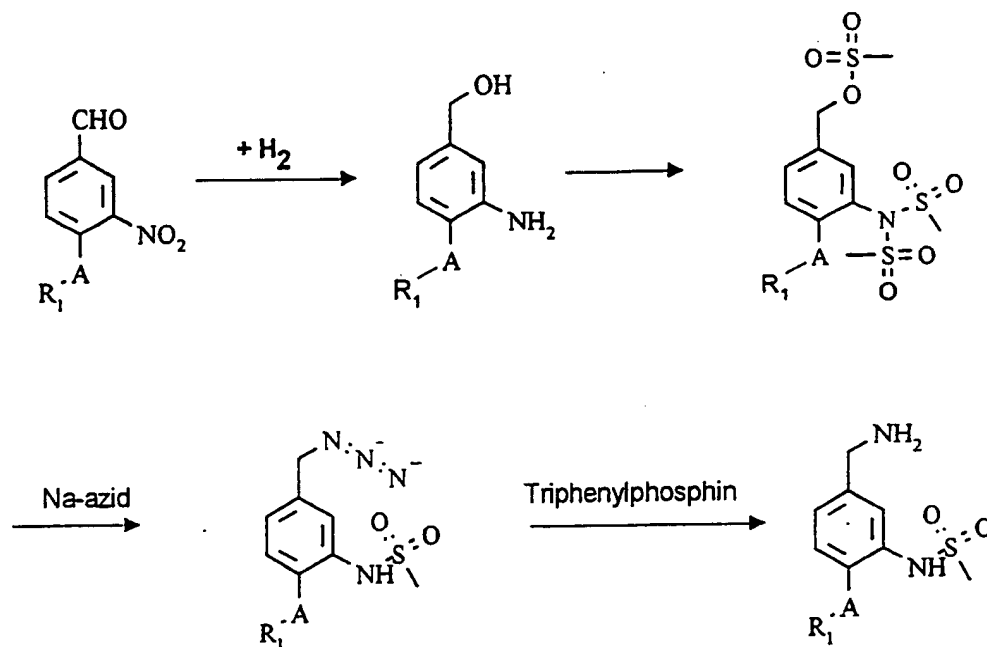
mit einem Säurehalogenid des Schwefels, beispielsweise Sulfurylchlorid umgesetzt.

- 10 Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise in Gegenwart eines unter Reaktionsbedingungen inerten Verdünnungs- oder Lösungsmittels, beispielsweise Dioxan, Tetrahydrofuran oder dergleichen, vorzugsweise in Gegenwart eines Katalysators, beispielsweise Aluminiumchlorid. Die Reaktionstemperatur beträgt etwa -10°C bis zur Rückflußtemperatur des Lösungs- oder Verdünnungsmittels, vorzugsweise -10°C bis Raumtemperatur.

15

Die Ausgangsverbindungen der Formel V können beispielsweise nach folgendem Reaktionsschema oder durch andere dem Fachmann geläufige Methoden hergestellt werden.

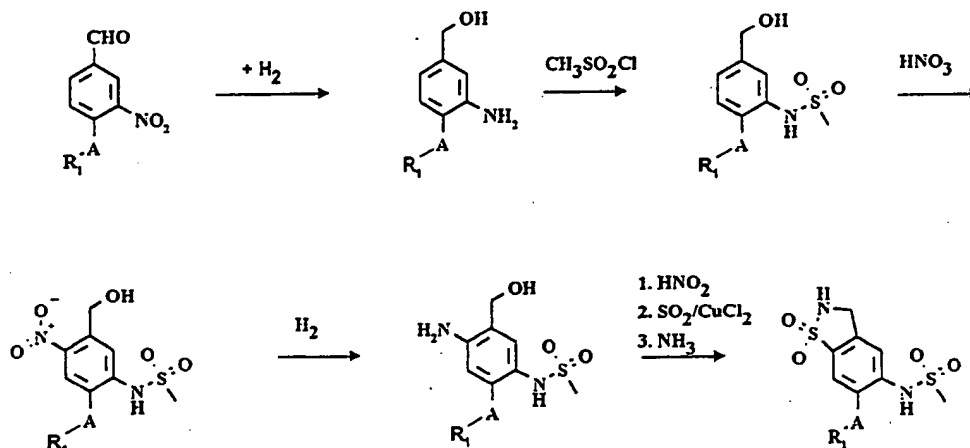
8



5

Schema 2

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, in denen B eine Gruppe der Formel IIb bedeuten können alternativ auf folgendem Weg hergestellt werden:



10

Die auf die oben beschriebene Weise erhaltenen Verbindungen der Formel I sind saure oder basische Verbindungen und können auf übliche Weise mit anorganischen oder organischen

Basen bzw. Säuren in ihre pharmazeutisch verträglichen Salze überführt werden. Die Salz-
bildung kann beispielsweise durchgeführt werden, indem man eine Verbindung der Formel I in
einem geeigneten Lösungsmittel, wie beispielsweise Wasser, Aceton, Acetonitril, Benzol, Di-
methylformamid, Dimethylsulfoxid, Chloroform, Dioxan, Methanol, Ethanol, Hexanol, Ethyl-
5 acetat oder in einem aliphatischen Ether, beispielsweise Diethylether, oder Mischungen solcher
Lösungsmittel löst, eine zumindest äquivalente Menge der gewünschten Base oder Säure zu-
setzt, für eine gute Durchmischung sorgt und nach beendeter Salz-
bildung das ausgefallene Salz abfiltriert, lyophilisiert oder das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Gegebenenfalls kön-
nen die Salze nach der Isolierung umkristallisiert werden.

10

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind solche mit anorganischen Säuren, wie beispielsweise
Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Salpetersäure, oder mit
organischen Säuren wie Zitronensäure, Weinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure,
Äpfelsäure, Methansulfonsäure, Aminosulfonsäure, Essigsäure, Benzoësäure und dgl.

15

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind z.B. Metallsalze, insbesondere Alkalimetall- oder Er-
dalkalimetallsalze, wie Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze. Andere pharmazeu-
tische Salze sind beispielsweise leicht kristallisierende Ammoniumsalze. Diese leiten sich von
Ammoniak oder organischen Aminen, wie Mono-, Di- oder Tri-nieder-(alkyl, cykloalkyl oder
hydroxyalkyl)-aminen, Niederalkylendiaminen oder Hydroxy- oder Aryl-
20 niederalkylammoniumbasen, z.B. Methylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethylendiamin,
Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan, Benzyltrimethylammonium-hydroxid und dergleichen ab.

20

Die neuen Verbindungen sind gut löslich und weisen durch ihre selektive Wirkung auf das En-
zym Cyclooxygenase II ausgezeichnete antiinflammatorische, analgetische, antipyretische und
25 antiallergische Wirkung auf, ohne jedoch die äußerst unerwünschten Nebenwirkungen bekann-
ter Antiinflammatorika aufzuweisen.

25

Aufgrund dieser pharmakologischen Eigenschaft können die neuen Verbindungen allein oder in
Verbindung mit anderen Wirksubstanzen in Form üblicher galenischer Zubereitung als Heilmit-
30 tel zur Behandlung von Störungen oder Krankheiten, die durch Inhibierung der Cyclooxygenase
II verhindert, behandelt oder geheilt werden können, eingesetzt werden.

30

Diese Störungen oder Krankheiten umfassen Schmerz, Fieber und Entzündungen verschiedenster Art, beispielsweise, rheumatisches Fieber, Symptome, die mit Grippe, grippalen oder anderen viralen Infekten einhergehen, Kopf- und Gliederschmerzen, Zahnschmerzen, Verstauchungen, Distorsionen, Neuralgien, Muskelentzündungen, Gelenkentzündungen, Gelenkhautentzündungen, Arthritis, rheumatoide Arthritis, sonstige rheumatische Entzündungsformen degenerative Erscheinungen, beispielsweise Osteoarthritis, Gicht, Gelenksversteifung, Spondylitis, Schleimbeutelentzündungen, Verbrennungen und Verletzungen.

Die Erfindung bezieht sich daher auch auf pharmazeutische Präparate, welche die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I oder ihre Salze allein oder gemischt mit anderen therapeutisch wertvollen Wirkstoffen, sowie üblichen galenischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln enthalten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Form von Tabletten oder Kapseln, welche eine Einheitsdosierung der Verbindung zusammen mit Hilfsstoffen und Verdünnungsmitteln wie Maisstärke, Calciumcarbonat, Dicalciumphosphat, Alginsäure, Lactose, Magnesiumstearat, Primogel oder Talkum enthalten, oral appliziert werden. Die Tabletten werden in herkömmlicher Weise durch Granulieren der Inhaltsstoffe und Pressen, die Kapseln durch Einfüllen in Hartgelatine kapseln geeigneter Größe hergestellt.

Eine weitere Applikationsform der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Suppositorien, die Hilfsstoffe, wie Bienenwachsderivate, Polyethylenglykol oder Polyethylenglykolderivate, Linol- oder Linolensäureester, zusammen mit einer Einheitsdosierung der Verbindung enthalten und rektal verabreicht werden können.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch parenteral, beispielsweise durch intramuskuläre, intravenöse oder subkutane Injektion, appliziert werden. Für die parenterale Applikation werden sie am besten in Form einer sterilen wäßrigen Lösung verwendet, welche andere gelöste Stoffe, wie tonische Mittel, Mittel zur Einstellung des pH-Wertes, Konservierungsmittel und Stabilisatoren enthalten können. Die Verbindungen können destilliertem Wasser zugesetzt werden und der pH-Wert kann unter Verwendung von beispielsweise Citronensäure, Milchsäure oder Salzsäure auf 3 bis 6 eingestellt werden. Ausreichend gelöste Stoffe, wie Dextrose oder Salzlösung, können zugesetzt werden, um die Lösung isotonisch einzustellen. Außerdem kön-

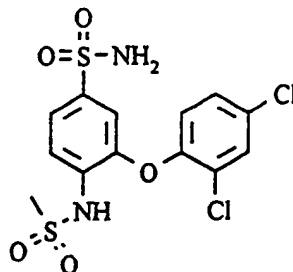
nen Konservierungsmittel, wie p-Hydroxybenzoate, und Stabilisatoren, wie EDTA, zugesetzt werden um eine ausreichende Haltbarkeit und Stabilität der Lösung sicherzustellen. Die so erhaltene Lösung kann dann sterilisiert werden und in sterile Ampullen geeigneter Größe, sodaß sie das gewünschte Lösungsvolumen enthalten, gefüllt werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch durch Infusion einer wie oben beschriebenen parenteralen Formulierung appliziert werden.

Ferner können die erfindungsgemäßen Verbindungen für die topische oder transdermale Applikation mit geeigneten Hilfs- und/oder Trägerstoffen, Emulgatoren, Tensiden und /oder Verdünnungsmitteln, z.B. Vaseline, Olivenöl, Erdnußöl, Sesamöl, Sojaöl, Wasser, Glykole, Cetylsterylester, Triglyceride, Cetaceum, Miglyol u. dgl. zu Salben, Cremes, Gelen oder Pflastern oder beispielsweise mit Talkum zu Puder formuliert werden.

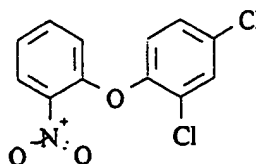
Für die orale Applikation beim Menschen wird angenommen, daß der tägliche Dosierungswert einer erfindungsgemäßen Verbindung im Bereich von 0,01 bis 1000 mg pro Tag für einen typischen erwachsenen Patienten von 70 kg liegt. Daher können Tabletten oder Kapseln üblicherweise 0,003 bis 300 mg an aktiver Verbindung, beispielsweise 0,1 bis 50 mg, für die orale Applikation bis zu dreimal am Tag enthalten. Bei parenteraler Verabreichung kann die Dosis im Bereich von 0,01 bis 1000 mg pro 70 kg und Tag, zum Beispiel etwa 5 mg, liegen.

Beispiel 1:

3-(2,4-Dichlorphenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonsäureamid



5 (a) 2-(2,4-Dichlorphenoxy)-nitrobenzol



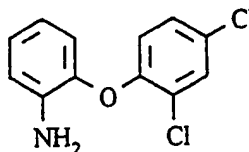
2-Chlornitrobenzol (20.0 g, 126.94 mmol) wurde in Xylol (400 ml) gelöst und 2,4-Dichlorphenol (22.7 g, 139.0 mmol) wurde zugegeben. Anschließend wurde Kaliumcarbonat (19.2 g, 139.0 mmol) zugegeben und die resultierende Mischung 10 h unter Rückfluß erhitzt.

10 Nach weiterer Zugabe von 2,4-Dichlorphenol (6.8 g, 41.7 mmol) und Kaliumcarbonat (5.8 g, 42.0 mmol) wurde noch über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der feste Rückstand abfiltriert und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 26.2 g = 72.7 %

15 ^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ 150.01, 149.81, 140.81, 134.28, 130.86, 130.77, 128.38, 126.99, 126.02, 123.73, 121.79, 119.22

(b) 2-(2,4-Dichlorphenoxy)-anilin

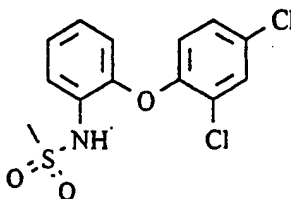


2-(2,4-Dichlorphenoxy)-nitrobenzol (10.0 g, 35.2 mmol) wurde in Dioxan (100 ml) gelöst und eine Suspension von Raney Nickel in Wasser (20 g) wurde zugegeben. Die Mischung wurde 6 h bei 3.5 bis 4.0 bar hydriert. Danach wurde filtriert und vom Lösungsmittel befreit.

Ausbeute: 8.9 g = 100 %

- 5 ^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ 151.79, 142.68, 138.29, 130.31, 128.24, 127.91, 125.45, 125.04, 119.46, 118.89, 118.78, 116.68

(c) 2-(2,4-Dichlorphenoxy)-N-methylsulfonylanilid



10

2-(2,4-Dichlorphenoxy)-anilin (8.9 g, 35.02 mmol) wurde in Dichlormethan (200 ml) gelöst und Triethylamin (14.7 g, 145 mmol) wurde bei 0°C zugegeben. Bei dieser Temperatur wurde Methansulfonsäurechlorid (4.0 g, 35.02 mmol) zugetropft. Nach 1 h bei 0°C wurde noch einmal Methansulfonsäurechlorid (4.0 g, 35.02 mmol) zugetropft und eine weitere h gerührt. Die Mi-

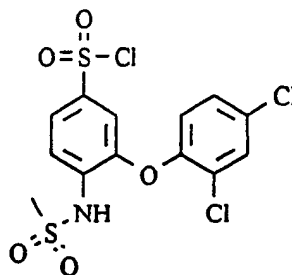
- 15 schung wurde auf gesättigte NaHCO_3 Lösung gegossen und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde noch 2 x mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Dioxan (100 ml) und Methanol (100 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. 2N Natronlauge in Wasser (100 ml, 200 mmol) wurde zugetropft und die Lösung wurde 30 min. bei 0°C gerührt.
- 20 Die Mischung wurde mit KHSO_4 angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Es wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 9.28 g = 80 %

- 25 ^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ 149.68, 147.24, 130.88, 130.78, 128.51, 127.30, 126.98, 125.86, 124.44, 122.40, 122.19, 116.09, 39.73

(d) 3-(2,4-Dichlorphenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonsäurechlorid

14



Chlorsulfonsäure (0.80 ml, 12.0 mmol) wurde in Chloroform (10 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. Eine Lösung von 2-(2,4-Dichlorphenoxy)-N-methylsulfonylanilide (1.0 g, 3.01 mmol) in Chloroform (5 ml) wurde zugetropft und die Lösung 30 min. bei 0°C und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von Wasser wurde mit Chloroform extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und abrotiert. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (Dichlormethan /

5

Petrolether - Kieselgel).

Ausbeute: 0.50 g = 38.8 %.

¹³C (100MHz, CDCl₃) δ 147.79, 145.65, 139.20, 133.80, 132.84, 131.51, 129.21, 127.39,

10

123.43, 118.26, 112.98, 40.85

(e) 3-(2,4-Dichlorphenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonsäureamid

Eine Mischung von Dioxan (20 ml) und konz. Salmiak (20 ml) wurde auf 0°C gekühlt und eine Lösung von 3-(2,4-Dichlorphenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonsäurechlorid (0.49 g, 1.14 mmol) in Dioxan (10 ml) wurde zugetropft. Die Lösung wurde 1 h bei 0°C gerührt und anschließend mit konz. HCl angesäuert. Es wurde mit Ethylacetat extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und abrotiert. Der Rückstand wurde aus Chloroform umkristallisiert.

15

Ausbeute: 0.37 g = 80%

¹³C (100MHz, DMSO-d₆) δ 149.96, 147.96, 141.03, 131.42, 130.40, 129.60, 129.21, 126.33,

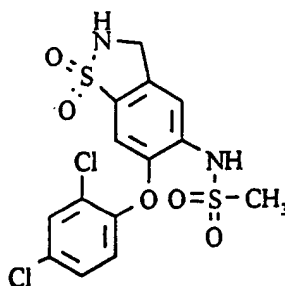
20

123.97, 123.03, 121.57, 114.05, 40.99

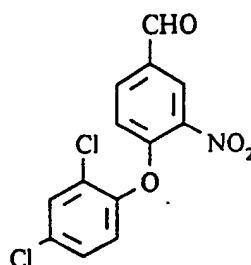
Beispiel 2:

25 6-(2,4-Dichlorphenoxy)-5-methylsulfonylamino-2H-1,2-benzothiazolidin-1,1-dioxid

15



(a) 4-(2,4-Dichlorphenoxy)-3-nitrobenzaldehyd



- 5 4-Chlor-3-nitrobenzaldehyd (47.12 g, 253.92 mmol) wurde in Xylol (400 ml) gelöst und 2,4-Dichlorphenol (45.32 g, 278.03 mmol) wurde zugegeben. Anschließend wurde Kaliumcarbonat (38.40 g, 277.84 mmol) zugeetzt und die resultierende Mischung 6 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der feste Rückstand abfiltriert und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 gelöst, mehrmals mit 1N NaOH extrahiert und über MgSO_4 getrocknet. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde im Vakuum getrocknet. Das Produkt konnte ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe eingesetzt werden.

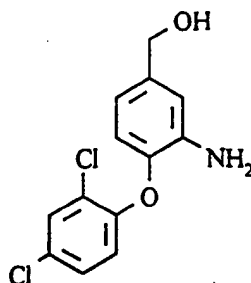
Ausbeute: 74.5 g = 94%

^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ 188.39, 154.42, 148.22, 140.21, 134.28, 132.51, 131.30, 131.19, 128.92, 127.74, 127.72, 123.51, 117.80

15

(b) 2-(2,4-Dichlorphenoxy)-5-hydroxymethylanilin

16

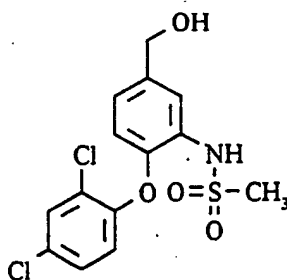


- 4-(2,4-Dichlorophenoxy)-3-nitrobenzaldehyd (15.0 g, 48.06 mmol) wurde in Dioxan (150ml) gelöst und eine Suspension von Raney Nickel in Wasser (10.0 g) wurde zugegeben. Die Mischung wurde bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme bei 3.5 bis 4.0 bar hydriert. Danach wurde filtriert und vom Lösungsmittel befreit.

Ausbeute: 13.5 g = 99 %

^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ 151.69, 142.15, 138.29, 130.34, 128.38, 127.94, 125.09, 119.30, 119.01, 117.26, 115.23, 64.91

- 10 (c) 2-(2,4-Dichlorophenoxy)-5-hydroxymethyl-N-methylsulfonylanilid

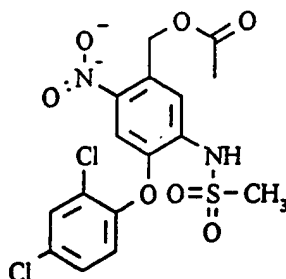


- 2-(2,4-Dichlorophenoxy)-5-hydroxymethylanilin (6.36 g, 22.38 mmol) wurde in Pyridin (50 ml) gelöst und bei -20°C wurde Methansulfonsäurechlorid (2.86 g, 25.0 mmol) zugetropft. Die Mischung kam über Nacht auf Raumtemperatur, anschließend wurde das Lösungsmittel abrotiert. Der Rückstand wurde in Ethylacetat gelöst und mit 1N HCl extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch gereinigt ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 19/1, Kieselgel).

Ausbeute: 5.60 g = 69%

- 20 ^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ 149.68, 146.49, 137.49, 130.92, 130.86, 128.52, 127.23, 126.92, 124.33, 122.10, 120.86, 116.16, 64.43, 39.87

(d) 2-(2,4-Dichlorphenoxy)-5-acetoxymethyl-4-nitro-N-methylsulfonylanilid



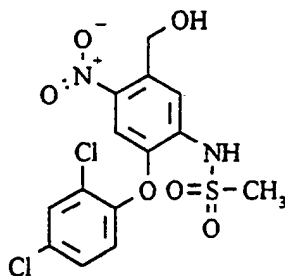
2-(2,4-Dichlorphenoxy)-5-hydroxymethyl-N-methylsulfonylanilid (1.00 g, 2.76 mmol) wurde bei 110°C in Eisessig (10ml) gelöst und 65% HNO₃ (0.21 ml, 3.0 mmol) langsam zugetropft.

- 5 Es wurde 2 h auf 110°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde CHCl₃ (100 ml) zugegeben und mit NaHCO₃-Lösung extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abrotiert. Der Rückstand wurde ohne Reinigung weiterverarbeitet.

Ausbeute : 1.11 g = 96%

- ¹³C (100MHz, CDCl₃) δ 170.40, 147.99, 144.96, 142.35, 132.70, 132.43, 131.42, 129.64,
10 129.13, 127.42, 123.43, 117.81, 111.75, 62.67, 40.59, 20.71

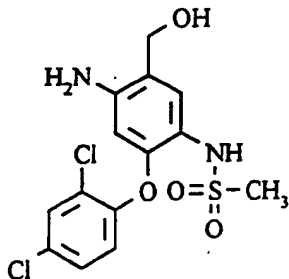
(e) 2-(2,4-Dichlorphenoxy)-5-hydroxymethyl-4-nitro-N-methylsulfonylanilid



- 2-(2,4-Dichlorphenoxy)-5-acetoxymethyl-4-nitro-N-methylsulfonylanilid (1.05 g, 2.49 mmol)
15 wurde bei 0°C in Dioxan (20 ml), MeOH (20 ml) und Wasser (20 ml) gelöst und 2N NaOH (15 ml, 30 mmol) wurde zugegeben. Es wurde 3 h bei 0°C gerührt, mit 1N HCl angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abrotiert. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (CHCl₃/MeOH 19/1, Kieselgel).
20 Ausbeute : 0.88 g = 87%

^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ 150.10, 145.06, 141.71, 136.05, 134.31, 130.42, 129.52, 129.14, 125.95, 122.46, 120.54, 113.50, 59.91, 40.98

(f) 4-Amino-2-(2,4-dichlorphenoxy)-5-hydroxymethyl-N-methylsulfonylanilid



5

2-(2,4-Dichlorphenoxy)-5-hydroxymethyl-4-nitro-N-methylsulfonylanilid (0.88 g, 2.16 mmol) wurde in Dioxan (50 ml) gelöst und eine Suspension von Raney Nickel in Wasser (1.0 g) wurde zugegeben. Die Mischung wurde bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme bei 3.5 bis 4.0 bar hydriert. Danach wurde filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 19/1, Kieselgel).

10

Ausbeute: 0.70 g = 86%

^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ 150.31, 149.71, 146.23, 130.85, 130.71, 128.50, 128.05, 126.92, 122.08, 120.65, 115.85, 103.15, 63.53, 39.30

15

(g) 6-(2,4-Dichlorphenoxy)-5-methylsulfonylamino-2H-1,2-benzothiazolidin-1,1-dioxid

4-Amino-2-(2,4-dichlorphenoxy)-5-hydroxymethyl-N-methylsulfonylanilid (0.70 g, 1.86 mmol) wurde bei 0°C in 8M Tetrafluoroborwasserstoffsäure (15 ml) suspendiert und eine Lösung von NaNO_2 (0.14 g, 2.0 mmol) in Wasser (1 ml) zugegeben. Es wurde 30 min gerührt und bei 0°C die Suspension in eine Mischung von ges. CuCl_2 Lösung in Wasser (10 ml) und ges. SO_2 Lösung in HOAc (50 ml) zugegeben. Nach 30 min bei dieser Temperatur wurde noch 30 min bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser verdünnt, mit Ethylacetat extrahiert, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abrotiert.

20

Der Rückstand wurde in Dioxan (2 ml) gelöst und in eine Mischung von Dioxan (20 ml) und konz. Salmiak (20 ml) zugetropft. Die Lösung wurde 1 h bei 0°C gerührt und anschließend mit konz. HCl angesäuert. Es wurde mit Ethylacetat extrahiert, über MgSO_4 getrocknet und abrotiert. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Ethylacetat}$ 9/1)

25

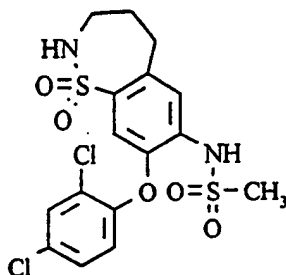
Ausbeute: 0.24g = 32%

^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ 148.31, 147.37, 142.82, 133.96, 132.37, 131.29, 131.19, 129.01, 127.49, 123.53, 112.91, 109.41, 78.52, 40.29

5

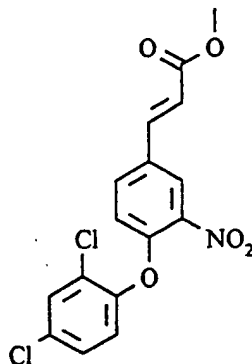
Beispiel 3:

8-(2,4-Dichlorphenoxy)-7-methylsulfonylamino-3,4,5-dihydro-2-H-1,2-benzothiazepin-1,1-dioxid



10 (a) 4-(2,4-Dichlorphenoxy)-3-nitrobenzaldehyd wurde wie in Beispiel 2 a) beschrieben hergestellt

(b) 4-(2,4-Dichlorphenoxy)-3-nitro-E-zimtsäure methylester



15 Trimethylphosphonoacetat (19.60 g, 107.62 mmol) wurde in THF (250 ml) gelöst und bei -70°C wurde n-BuLi (67.0 ml, 107.2 mmol) zugetropft und 15 min gerührt. Eine Lösung von 4-(2,4-Dichlorphenoxy)-3-nitrobenzaldehyd (29.0 g, 92.9 mmol) in THF (200 ml) wurde zuge-
tropft und 1h bei -70°C gerührt. Danach wurde auf Phosphatpuffer (pH 7, 400 ml) gegossen,

20

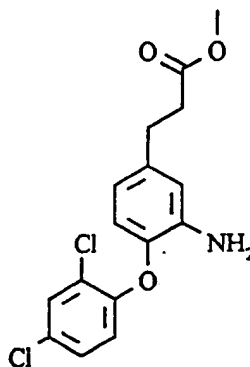
mit CH_2Cl_2 extrahiert, über MgSO_4 getrocknet und abrotiert. Der Rückstand wurde aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 31.3 g = 92%

^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ 165.56, 150.98, 149.15, 141.17, 133.19, 131.60, 131.01, 130.23,

5 128.63, 127.36, 125.20, 122.64, 119.98, 118.76, 51.93

(c) 4-(2,4-Dichlorphenoxy)-3-amino-phenylpropionsäure methylester



4-(2,4-Dichlorphenoxy)-3-nitro-E-zimtsäure methylester (31.30 g, 85.01 mmol) wurde in Dioxan (60 ml) gelöst und eine Suspension von Raney Nickel in Wasser (31.0 g) wurde zugegeben. Die Mischung wurde bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme bei 3.5 bis 4.0 bar hydriert. Danach wurde filtriert und vom Lösungsmittel befreit.

Ausbeute: 29.9 g = 99.9 %

^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ 173.30, 151.92, 141.05, 138.22, 137.99, 130.26, 128.07, 127.87,

15 124.85, 119.64, 118.48, 116.51, 51.59, 35.65, 30.47

(d) 4-(2,4-Dichlorphenoxy)-3-methylsulfonylamino-phenylpropionsäure methylester

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 2 (c) durchgeführt. Das Produkt wurde chromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 8/3, Kieselgel).

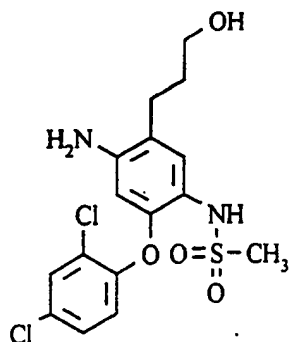
20 ^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ 172.94, 149.90, 145.54, 137.17, 130.83, 130.57, 128.44, 127.30, 126.78, 125.60, 122.08, 121.83, 116.35, 51.66, 39.70, 35.52, 30.32

(e) 4-(2,4-Dichlorphenoxy)-3-methylsulfonylamino-6-nitro-phenylpropionsäure methylester

25 Die Synthese wurde analog zu Beispiel 2 (d) durchgeführt. Das Produkt wurde chromatographisch gereinigt (CH_2Cl_2 , Kieselgel).

^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ 172.63, 148.33, 144.38, 143.93, 132.80, 132.24, 132.04, 131.26, 129.00, 127.31, 123.19, 121.48, 111.99, 51.79, 40.52, 34.33, 28.56

(f) 1-[4-(2,4-Dichlorphenoxy)-3-methylsulfonylamino-6-amino-phenyl]-3-propanol



5

4-(2,4-Dichlorphenoxy)-3-methylsulfonylamino-6-nitro-phenylpropionsäure methylester (11.3 g, 24.4 mmol) wurde in THF (200 ml) gelöst und auf 0°C gelöst. LiAlH_4 (4.0 g, 105.3 mmol) wurde portionsweise zugegeben und die Mischung kam über Nacht auf Raumtemperatur. Es wurde angesäuert, mit Ethylacetat extrahiert, über MgSO_4 getrocknet und abrotiert.

10 Da nur die Esterfunktion reduziert worden war, wurde der Rückstand noch wie in Beispiel 2(f) hydriert und chromatographisch gereinigt ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9/1, Kieselgel).

Ausbeute: 5.84 g = 52%

^{13}C (100MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 151.46, 150.22, 146.71, 130.66, 129.80, 128.72, 127.85, 125.26, 121.67, 121.36, 114.83, 103.19, 60.28, 40.17, 31.66, 26.16

15

g) 8-(2,4-Dichlorphenoxy)-7-methylsulfonylamino-3,4,5-dihydro-2-H-1,2-benzothiazepin-1,1-dioxid

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 2 (g) durchgeführt. Der Rückstand nach der Amidierung wurde noch einmal in Toluol aufgenommen und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch gereinigt (CH_2Cl_2 , Kieselgel)

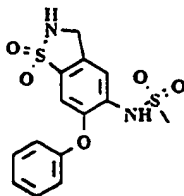
20

^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ 148.83, 145.24, 142.86, 135.40, 131.69, 131.13, 130.00, 128.82, 127.11, 122.78, 122.13, 113.52, 67.55, 40.24, 31.71, 29.17

25

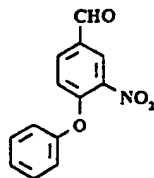
Beispiel 4:

6-(Phenoxy)-5-methylsulfonylamino-2H-1,2-benzothiazolidin-1,1-dioxid



5

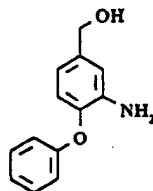
a) 4-Phenoxy-3-nitrobenzaldehyd



Die Synthese wurde analog zu Beispiel 2 (a) durchgeführt. Der Rückstand wurde aus Ethanol umkristallisiert.

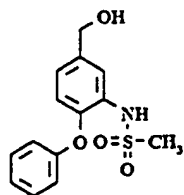
10

b) 2-Phenoxy-5-hydroxymethylanilin



Die Synthese wurde analog zu Beispiel 2 (b) durchgeführt.

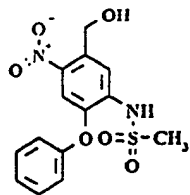
c) 5-Hydroxymethyl-2-phenoxy-N-methylsulfonylanilid



15

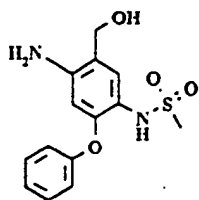
Die Synthese wurde analog zu Beispiel 2 (c) durchgeführt.

d) 5-Hydroxymethyl-4-nitro-2-phenoxy-N-methylsulfonylanilid



Die Synthese wurde analog zu Beispiel 2 (d) und 2 (e) durchgeführt.

e) 4-Amino-5-hydroxymethyl-2-phenoxy-N-methylsulfonylanilid)



5

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 2 (f) durchgeführt.

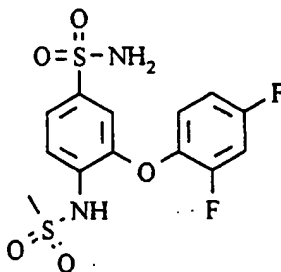
f) 6-(Phenoxy)-5-methylsulfonylamino-2H-1,2-benzothiazolidin-1,1-dioxid

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 2 (g) durchgeführt.

10 ¹³C (100MHz, CDCl₃) δ 159.63, 147.85, 143.17, 134.67, 133.77, 130.64, 129.46, 124.41, 120.68, 113.95, 75.20, 41.04

Beispiel 5:

3-(2,4-Difluorphenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonamid



15

(a) 2-(2,4-Difluorphenoxy)-nitrobenzol

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (a) durchgeführt. Zur Reinigung wurde mit CH₂Cl₂/Petrolether 1/9 über Kieselgel chromatographiert.

^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ 160.87, 160.77, 158.41, 158.31, 155.40, 155.27, 152.88, 152.76, 150.71, 140.37, 138.59, 138.56, 138.51, 138.48, 134.18, 125.92, 123.17, 123.05, 122.96, 117.93, 111.95, 111.91, 111.72, 111.68, 106.05, 105.84, 105.78, 105.57

5 (b) 2-(2,4-Difluorophenoxy)-anilin

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (b) durchgeführt.

^1H (400MHz, CDCl_3) δ 159.52, 159.42, 157.09, 156.98, 154.88, 154.76, 152.38, 152.26, 144.06, 140.73, 140.70, 140.62, 140.58, 137.71, 124.60, 120.90, 120.88, 120.81, 120.79, 118.66, 117.55, 116.48, 111.22, 111.18, 111.00, 110.95, 105.55, 105.33, 105.28, 105.06

10

(c) 2-(2,4-Difluorophenoxy)-N-methylsulfonylanilid

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (c) durchgeführt. Das Produkt wurde ohne Reinigung für die weitere Synthese eingesetzt.

^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ 160.82, 160.72, 158.36, 158.22, 155.58, 155.47, 153.08, 152.96, 148.18, 138.52, 138.48, 138.40, 138.36, 129.72, 126.80, 125.81, 124.01, 123.37, 123.36, 123.28, 123.26, 122.27, 114.92, 111.97, 111.93, 111.74, 111.70, 106.12, 105.91, 105.86, 105.64, 39.45

20 (d) 3-(2,4-Difluorophenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonamid

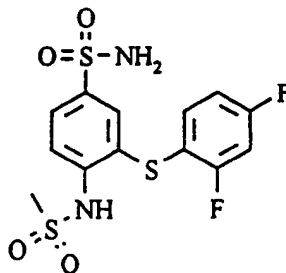
Chlorsulfonsäure (3.6 ml, 53.6 mmol) wurde in Chloroform (40 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. Eine Lösung von 2-(2,4-Difluorophenoxy)-N-methylsulfonyl-anilid (4.02 g, 13.4 mmol) in Chloroform (20 ml) wurde zugetropft und die Lösung 30 min. bei 0°C und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde Phosphorpentachlorid (11 g, 53.6 mmol) zugegeben und 2 h nachgerührt. Das nicht umgesetzte Phosphorpentachlorid wurde abfiltriert und das Filtrat wurde mit Eiswasser extrahiert, über MgSO_4 getrocknet und abrotiert. Der Rückstand (7.1 g) wurde in Dioxan (70 ml) gelöst und bei 10°C Ammoniak eingeleitet. Nach 1.5 h wurde Ethylacetat (100 ml) und mit 1N HCl extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und abrotiert. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH_2Cl_2 /Ethylacetat 19/1)

25 Ausbeute: 3.9 g= 57%

30 ^{13}C (100MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 160.21, 160.10, 157.78, 157.67, 155.08, 154.95, 152.59, 152.46, 148.84, 141.02, 138.51, 138.47, 138.40, 138.36, 130.79, 123.90, 123.84, 121.15, 112.87, 112.67, 112.64, 112.45, 112.41, 106.35, 106.13, 106.07, 105.85, 40.88

Beispiel 6:

3-(2,4-Difluorthiophenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonamid



5

(a) 2-(2,4-Difluorthiophenoxy)-nitrobenzol

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (a) durchgeführt. Zur Reinigung wurde aus Petrolether kristallisiert.

¹³C (100MHz, CDCl₃) δ 166.16, 166.05, 165.06, 164.93, 163.63, 163.52, 162.54, 162.42,
10 145.18, 139.01, 139.00, 138.91, 137.22, 133.69, 127.38, 126.05, 125.44, 114.06, 114.02,
113.87, 113.83, 113.27, 113.23, 113.05, 113.01, 105.78, 105.52, 105.26

(b) 2-(2,4-Difluorthiophenoxy)-anilin

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (b) durchgeführt.

15 ¹³C (100MHz, CDCl₃) δ 162.90, 162.80, 161.15, 161.03, 160.44, 160.33, 158.70, 158.58,
148.88, 137.31, 131.35, 130.37, 130.34, 130.28, 130.25, 118.92, 115.46, 113.22, 112.04,
112.01, 111.83, 111.79, 104.46, 104.02, 103.95,

(c) 2-(2,4-Difluorthiophenoxy)-N-methylsulfonylanilid

20 Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (c) durchgeführt. Das Produkt wurde ohne Reinigung für die weitere Synthese eingesetzt.

¹³C (100MHz, CDCl₃) δ 164.25, 164.13, 162.42, 162.30, 161.75, 161.62, 160.42, 160.30,
138.63, 136.09, 133.27, 133.16, 131.09, 125.37, 119.82, 112.62, 112.59, 112.41, 112.37,
105.27, 105.01, 104.75, 39.70

25

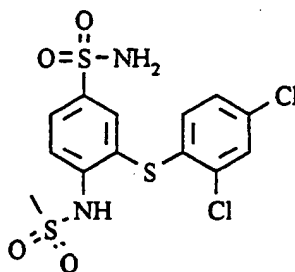
(d) 3-(2,4-Difluorthiophenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonamid

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (d) und 1 (e) durchgeführt. Der Rückstand wurde aus Ethanol umkristallisiert.

^{13}C (100MHz, DMSO-d_6) δ 164.61, 164.50, 163.22, 163.09, 162.13, 162.01, 160.75, 160.62, 142.33, 138.26, 136.95, 136.86, 132.32, 126.95, 126.38, 125.97, 125.30, 115.18, 115.14, 115.00, 114.96, 113.50, 113.47, 113.29, 113.25, 105.86, 105.59, 105.33, 41.33

Beispiel 7:

3-(2,4-Dichlorthiophenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonamid



10

(a) 2-(2,4-Dichlorthiophenoxy)-nitrobenzol

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (a) durchgeführt. Zur Reinigung wurde aus Petroläther kristallisiert.

^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ 145.45, 139.39, 138.85, 136.44, 134.88, 134.54, 130.59, 129.22, 128.72, 128.42, 126.94, 126.14

15

(b) 2-(2,4-Dichlorthiophenoxy)-anilin

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (b) durchgeführt.

^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ 149.19, 137.84, 134.88, 131.98, 131.58, 131.16, 129.26, 127.45, 127.23, 119.09, 115.54, 112.13

20

(c) 2-(2,4-Dichlorthiophenoxy)-N-methylsulfonylanilid

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (c) durchgeführt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (CH_2Cl_2 /Kieselgel).

^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ 139.70, 137.54, 133.33, 132.93, 132.15, 129.89, 128.53, 127.88, 125.50, 119.63, 119.55, 39.88

25

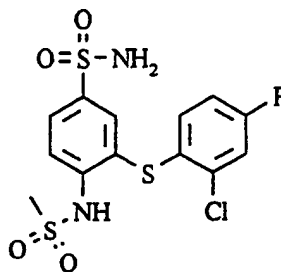
(d) 3-(2,4-Dichlorthiophenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonamid

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (d) und 1 (e) durchgeführt. Der Rückstand wurde aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 24/1 kristallisiert.

^{13}C (100MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 141.78, 141.06, 134.07, 132.82, 132.10, 131.04, 129.72, 128.58,
5 127.26, 127.25, 124.93, 41.26

Beispiel 8:

3-(2-Chlor-4-fluorthiophenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzol-sulfonamid



10

(a) 2-(2-Chlor-4-fluorthiophenoxy)-nitrobenzol

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (a) durchgeführt. Zur Reinigung wurde aus Diethylether kristallisiert.

^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ 165.10, 162.56, 145.17, 141.60, 141.49, 139.54, 139.45, 137.08,
15 133.68, 127.49, 126.04, 125.89, 125.85, 125.44, 118.74, 118.49, 115.87, 115.65

(b) 2-(2-Chlor-4-fluorthiophenoxy)-anilin

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (b) durchgeführt.

^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ 161.79, 159.33, 149.11, 137.72, 131.77, 131.36, 131.33, 127.91,
20 127.83, 119.04, 117.20, 116.94, 115.50, 114.79, 114.58, 112.90

(c) 2-(2-Chlor-4-fluorthiophenoxy)-N-methylsulfonylanilid

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (c) durchgeführt. Der Rückstand wurde aus Ethanol umkristallisiert.

^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ 162.71, 160.22, 155.57, 139.30, 136.99, 133.91, 133.80, 131.74,
25 130.12, 130.03, 129.74, 129.70, 125.50, 120.88, 119.77, 117.90, 117.65, 115.30, 115.08, 39.82

(d) 3-(2-Chlor-4-fluorthiophenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonamid

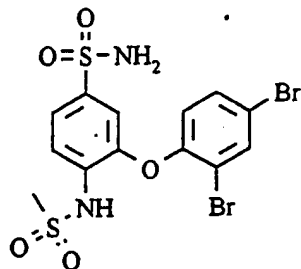
Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (d) und 1 (e) durchgeführt.

^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) δ 163.76, 161.27, 143.05, 137.92, 137.81, 137.28, 137.19, 135.07, 129.49, 126.94, 124.45, 118.46, 118.21, 116.34, 116.12, 41.27

5

Beispiel 9:

3-(2,4-Dibromphenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonamid



10 (a) 2-(2,4-Dibromphenoxy)-nitrobenzol

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (a) durchgeführt. Zur Reinigung wurde aus CH_2Cl_2 /Petrolether 1/1.5 kristallisiert.

^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ 151.84, 149.60, 141.05, 136.46, 134.33, 131.99, 126.03, 123.88, 121.82, 119.60, 118.09, 115.94

15

(b) 2-(2,4-Dibromphenoxy)-anilin

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (b) durchgeführt.

^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ 153.42, 142.48, 138.37, 135.84, 131.53, 125.61, 119.83, 118.89, 118.81, 116.73, 115.48, 114.01

20

(c) 2-(2,4-Dibromphenoxy)-N-methylsulfonylanilid

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (c) durchgeführt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (CH_2Cl_2 /Kieselgel) und anschließend aus Ethanol umkristallisiert.

^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ 151.42, 146.96, 136.49, 132.12, 127.44, 125.84, 124.59, 122.31, 122.15, 118.60, 118.16, 116.43, 116.05, 39.81

25

(d) 3-(2,4-Dibromphenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonamid

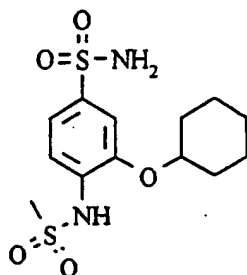
Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (d) und 1 (e) durchgeführt. Das Produkt wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel; CH₂Cl₂/MeOH 50/1).

¹³C (100MHz, DMSO-d₆) δ 151.67, 147.90, 141.03, 135.77, 132.68, 131.47, 123.99, 123.24, 121.57, 117.54, 116.01, 114.20, 41.05

5

Beispiel 10:

3-(Cyclohexyloxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonamid



10 (a) 2-(Cyclohexyloxy)-nitrobenzol

Cyclohexanol (5 ml, 47 mmol) und NaH (2.0 g, 50 mmol) wurden in Dioxan (80 ml) 1 h auf 70°C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde eine Lösung von 1-Fluor-2-nitrobenzol (7.0 g, 49.6 mmol) in Dioxan (20 ml) zugesetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde auf Wasser gegossen und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Es wurde
15 über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand chromatographisch gereinigt (CH₂Cl₂/Petrolether 6/4)

Ausbeute: 3,9 g = 37%

¹³C (100MHz, CDCl₃) δ 150.96, 141.05, 133.29, 125.18, 119.73, 116.00, 66.85, 31.05, 25.20, 22.87

20

(b) 2-(Cyclohexyloxy)-anilin

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (b) durchgeführt.

¹³C (100MHz, CDCl₃) δ 145.22, 137.62, 121.23, 118.28, 115.41, 114.12, 76.09, 32.13, 25.74, 23.84

25

(c) 2-(Cyclohexyloxy)-N-methylsulfonylanilid

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (c) durchgeführt. Der Rückstand wurde aus Ethanol umkristallisiert.

^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ 147.59, 126.93, 125.45, 121.21, 121.10, 113.06, 76.63, 39.07, 31.92, 25.40, 23.87

5

(d) 3-(Cyclohexyloxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonamid

Chlorsulfonsäure (0.15 ml, 2.26 mmol) wurde in Chloroform (6 ml) gelöst und auf -25°C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde langsam eine Lösung von 2-(Cyclohexyloxy)-N-methylsulfonylanilid (0.50 g, 1.85 mmol) in Chloroform (5 ml) zugetropft. Nach 1 h bei -25°C wurde noch einmal Chlorsulfonsäure (0.15 ml, 2.26 mmol) zugetropft und eine weitere Stunde nachgerührt. Anschließend wurde Phosphorpentachlorid (0.9 g, 4.5 mmol) zugesetzt und weitere 2 h bei -20°C gerührt. Es wurde auf Eiswasser gegossen, die organische Phase abgetrennt, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abrotiert. Der Rückstand wurde ohne weitere Reinigung eingesetzt.

15 Die Amidierung zum Sulfonamid wurde wie in Beispiel 1 (e) beschrieben durchgeführt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 4/6).

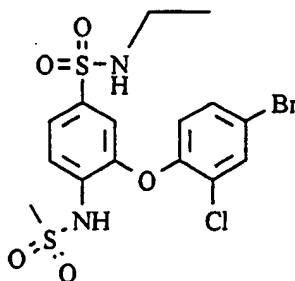
Ausbeute: 0.28 g = 43 %

^{13}C (100MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 152.94, 135.78, 126.47, 124.53, 123.47, 113.29, 75.89, 40.59, 31.04, 25.17, 23.22

20

Beispiel 11:

3-(2-Chlor-4-bromphenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzol-sulfonsäure- N-ethyl-amid



25 (a) 2-(2-Chlor-4-bromphenoxy)-nitrobenzol

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (a) durchgeführt. Das Produkt konnte ohne Reinigung weiter eingesetzt werden.

^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ 150.59, 149.68, 140.91, 134.30, 133.66, 131.32, 127.22, 126.03, 123.81, 122.07, 119.37, 117.87

5

(b) 2-(2-Chlor-4-bromphenoxy)-anilin

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (b) durchgeführt.

^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ 152.34, 142.52, 138.31, 133.08, 130.85, 125.53, 125.30, 119.60, 119.22, 118.81, 116.71, 115.20

10

(c) 2-(2-Chlor-4-bromphenoxy)-N-methylsulfonylanilid

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (c) durchgeführt. Das Produkt konnte ohne Reinigung weiterverarbeitet werden.

^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ 150.21, 147.07, 133.71, 131.45, 127.34, 127.24, 125.84, 124.52, 122.48, 122.31, 117.94, 116.17, 39.73

15

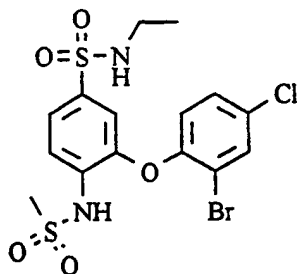
(d) 3-(2-Chlor-4-bromphenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonsäure N-ethylamid

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (d) und 1 (e) durchgeführt. Das Produkt wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH_2Cl_2 /Ethylacetat 8/2)

20 ^{13}C (100MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 150.35, 147.72, 137.18, 133.13, 132.14, 132.04, 126.55, 123.58, 123.35, 122.62, 117.34, 114.62, 41.00, 37.57, 14.73

Beispiel 12:

25 3-(2-Brom-4-chlorphenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzol-sulfonsäure N-ethyl-amid



(a) 2-(2-Brom-4-chlorphenoxy)-nitrobenzol

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (a) durchgeführt. Das Produkt konnte ohne Reinigung weiter eingesetzt werden.

^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ 151.27, 149.74, 140.90, 134.28, 133.72, 130.91, 129.04, 126.02, 123.77, 121.51, 119.43, 115.64

5

(b) 2-(2-Brom-4-chlorphenoxy)-anilin

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (b) durchgeführt.

^{13}C (100MHz, CDCl_3) 152.88, 142.63, 138.34, 133.13, 128.59, 128.45, 125.52, 119.69, 118.80, 118.51, 116.71, 113.66

10

(c) 2-(2-Brom-4-chlorphenoxy)-N-methylsulfonylanilid

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (c) durchgeführt. Das Produkt konnte ohne Reinigung weiterverarbeitet werden.

^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ 150.87, 147.07, 133.74, 130.98, 129.17, 127.39, 125.82, 124.53, 122.28, 121.80, 116.32, 115.72, 39.80

15

(d) 3-(2-Brom-4-chlorphenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonsäure N-ethylamid

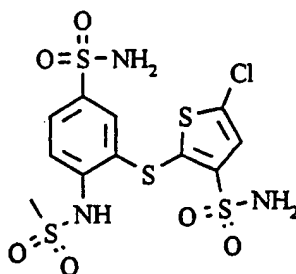
Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (d) und 1 (e) durchgeführt. Das Produkt wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH_2Cl_2 /Ethylacetat 8/2)

^{13}C (100MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 151.07, 147.92, 137.16, 133.20, 131.87, 129.81, 123.62, 123.02, 122.47, 120.20, 115.74, 114.48, 41.07, 37.57, 14.75

20

Beispiel 13:

25 3-(3-Aminosulfonyl-5-chlorthienyl-2-thio)-4-methylsulfonylamino-benzolsulfonamid



(a) 2-(Thienyl-2-thio)-nitrobenzol

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (a) durchgeführt. Das Produkt wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel/Petrolether/Ethylacetat 4/6)

^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ 144.90, 139.91, 138.40, 133.77, 133.38, 128.76, 128.71, 127.62, 125.64, 125.32

5

(b) 2-(5-Chlorthienyl-2-thio)-nitrobenzol

2-(Thienyl-2-thio)-nitrobenzol (7.77 g, 32.7 mmol) wurde in MeCN (50 ml) gelöst und unter Stickstoff auf 60°C erwärmt. N-Chlorsuccinimid (4.65 g, 35.0 mmol) wurde rasch zugegeben und 1 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgedampft, der Rückstand in CH_2Cl_2 gelöst, 2 mal mit 4N NaOH extrahiert und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand ohne weitere Reinigung eingesetzt.

10

Ausbeute: 8.56g=85%

^{13}C (100MHz, CDCl_3) 144.94, 139.02, 138.37, 136.37, 133.96, 127.91, 127.53, 127.50, 125.76, 125.71

15

(c) 2-(5-Chlorthienyl-2-thio)-anilin

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (b) durchgeführt. Das Produkt wurde ohne Reinigung weiterverarbeitet.

^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ 147.42, 135.11, 131.40, 130.98, 130.75, 129.30, 126.61, 118.92, 115.65, 115.16

20

(d) 2-(5-Chlorthienyl-2-thio)-N-methylsulfonylanilid

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (c) durchgeführt. Das Produkt wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH_2Cl_2)

^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ 136.86, 133.66, 133.60, 130.51, 130.31, 127.09, 126.14, 125.79, 125.36, 120.98, 39.79

25

(e) 3-(3-Aminosulfonyl-5-chlorthienyl-2-thio)-4-methylsulfonylaminobenzol-sulfonamid

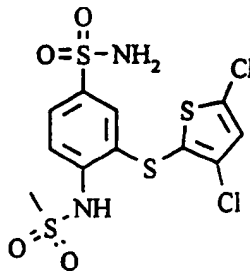
Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (d) und (e) durchgeführt. Das Produkt wurde durch Kristallisation aus CH_2Cl_2 gereinigt.

30

^{13}C (100MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 141.92, 141.66, 141.07, 136.04, 131.89, 128.62, 128.21, 127.91, 127.38, 124.45, 41.09

Beispiel 14:

3-(3,5-Dichlorthienyl-2-thio)-4-methylsulfonylaminobenzol-sulfonamid



5

(a) 2-(Thienyl-2-thio)-nitrobenzol

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (a) durchgeführt. Das Produkt wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel/Petrolether/Ethylacetat 4/6)

¹³C (100MHz, CDCl₃) δ 144.90, 139.91, 138.40, 133.77, 133.38, 128.76, 128.71, 127.62,
10 125.64, 125.32

(b) 2-(3,5-Dichlorthienyl-2-thio)-nitrobenzol

2-(Thienyl-2-thio)-nitrobenzol (1.00 g, 3.68 mmol) wurde in MeCN (20 ml) gelöst und unter Stickstoff auf 60°C erwärmt. N-Chlorsuccinimid (4.91 g, 36.8 mmol) wurde rasch zugegeben
15 und 4 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgedampft, der Rückstand in CH₂Cl₂ gelöst, 4 mal mit 4N NaOH extrahiert und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand aus CH₂Cl₂ kristallisiert

Ausbeute: 1.06 g = 94%

¹³C (100MHz, CDCl₃) 144.98, 136.73, 135.48, 134.60, 134.21, 128.18, 127.10, 126.08,
20 126.04, 121.93

(c) 2-(3,5-Dichlorthienyl-2-thio)-anilin

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (b) durchgeführt. Das Produkt wurde ohne Reinigung weiterverarbeitet.

25 ¹³C (100MHz, CDCl₃) δ 147.85, 135.90, 131.23, 130.82, 128.18, 126.93, 126.58, 118.88, 116.17, 115.67

(d) 2-(3,5-Dichlorthienyl-2-thio)-N-methylsulfonylanilid

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (c) durchgeführt. Das Produkt wurde aus Petrolether/Ethylacetat kristallisiert.

¹³C (100MHz, CDCl₃) δ 137.43, 134.58, 133.16, 130.95, 130.09, 127.37, 125.68, 124.89,
5 124.40, 120.67, 39.86

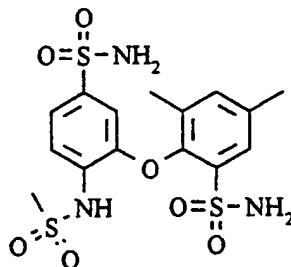
(e) 2-(3,5-Dichlorthienyl-2-thio)-N-methylsulfonylaminobenzolsulfonamid

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (d) und (e) durchgeführt. Das Produkt wurde durch Kristallisation aus Aceton/CH₂Cl₂ gereinigt.

10 ¹³C (100MHz, DMSO-d₆) δ 143.02, 137.26, 134.27, 133.14, 132.42, 128.84, 127.45, 125.29, 125.20, 122.67, 41.26

Beispiel 15:

15 3-(2,4-Dimethyl-6-aminosulfonylphenoxy)-4-methylsulfonyl-aminobenzol-sulfon-amid



(a) 2-(2,4-Dimethylphenoxy)-nitrobenzol

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (a) durchgeführt. Zur Reinigung wurde chromatographiert (Kieselgel; CH₂Cl₂/Petrolether 7/3).

20 ¹³C (100MHz, CDCl₃) δ 151.61, 150.62, 140.85, 135.00, 133.94, 132.43, 129.84, 127.94, 125.72, 121.77, 120.05, 117.86, 20.74, 15.87

(b) 2-(2,4-Dimethylphenoxy)-anilin

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (b) durchgeführt.

25 ¹³C (100MHz, CDCl₃) δ 152.49, 144.77, 137.58, 132.88, 132.01, 128.72, 127.53, 123.47, 118.63, 118.06, 117.40, 116.09, 20.64, 16.01

(c) 2-(2,4-Dimethylphenoxy)-N-methylsulfonylanilid

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (c) durchgeführt. Der Rückstand wurde aus Ethanol umkristallisiert.

¹³C (100MHz, CDCl₃) δ 150.79, 148.31, 134.77, 132.45, 129.51, 128.02, 126.91, 125.62,
5 123.01, 121.51, 119.73, 115.51, 39.43, 20.72, 15.96

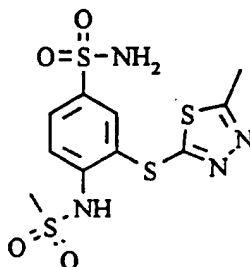
(d) 3-(2,4-Dimethyl-6-aminosulfonylphenoxy)-4-methylsulfonylamino-benzolsul-fonamid

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (d) und 1 (e) durchgeführt. Das Produkt wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel;CH₂Cl₂/Ethylacetat 3/2).

10 ¹³C (100MHz, DMSO-d₆) δ 150.26, 148.71, 141.40, 141.03, 135.54, 134.06, 132.55, 130.87, 123.83, 120.79, 119.00, 112.97, 40.91, 19.16, 15.63

Beispiel 16:

3-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazolyl-2-thio)-4-methylsulfonylamino-benzolsulfonamid



15

(a) 2-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazolyl-2-thio)-nitrobenzol

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (a) durchgeführt. Zur Reinigung wurde chromatographiert (Kieselgel; CH₂Cl₂).

20 ¹³C (100MHz, CDCl₃) δ 170.57, 160.37, 146.09, 134.13, 133.29, 129.55, 127.37, 125.80, 16.08

(b) 2-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazolyl-2-thio)-anilin

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (b) durchgeführt.

25 ¹³C (100MHz, CDCl₃) δ 168.84, 165.95, 149.03, 136.98, 132.74, 118.96, 115.99, 113.04, 15.65

(c) 2-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazolyl-2-thio)-N-methylsulfonylanilid

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (c) durchgeführt. Der Rückstand wurde aus CH_2Cl_2 umkristallisiert.

^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ 167.04, 164.39, 140.04, 136.97, 132.86, 125.52, 120.86, 119.96, 40.12, 15.76

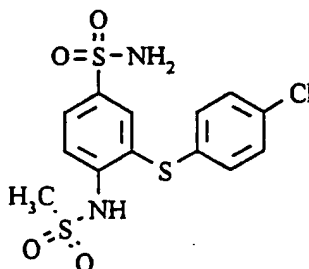
(d) 3-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazolyl-2-thio)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonamid

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (d) und 1 (e) durchgeführt. Das Produkt wurde aus CH_2Cl_2 kristallisiert.

^{13}C (100MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 167.62, 164.43, 141.82, 141.45, 132.62, 128.54, 126.14, 124.93, 40.94, 15.49

Beispiel 17:

3-(4-Chlorphenylthio)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonamid



(a) 3-Chlorsulfanilamid

Sulfanilamid (50.0 g; 290.34 mmol) wurde in MeCN (500 ml) gelöst und auf 60°C erwärmt. N-Chlorsuccinimid (40.06 g; 300 mmol) wurde rasch zugegeben und es wurde 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel abrotiert, der Rückstand in Ethylacetat gelöst und 2 mal mit 4N Ammoniak-Lösung extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingedampft. Es wurde aus Ethylacetat umkristallisiert.

Ausbeute: 45 g = 75%

^{13}C (100MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 147.87, 131.46, 127.22, 125.91, 115.84, 114.27

(b) 3-Chlor-4-nitrobenzolsulfonamid

3-Chlorsulfanilamid (2.27 g, 11 mmol) wurde in einer Mischung aus Eisessig (50 ml) und 35%igem Wasserstoffperoxid (18 ml) gelöst und auf 70°C erwärmt. Nach 3 h wurde der kristalline Niederschlag abfiltriert und das Filtrat mit Ethylacetat verdünnt. Zur Vernichtung der überschüssigen Peroxide wurde Eisen(II)sulfat zugegeben und nach dem Abfiltrieren das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde in Ethylacetat gelöst, mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 1.35 g = 52 %

¹³C (100MHz, DMSO-d₆) δ 149.26, 148.45, 128.72, 126.91, 125.98, 125.91

10 (c) 3-(4-Chlorphenylthio)-4-nitro-benzolsulfonamid

3-Chlor-4-nitrobenzolsulfonamid (1.08 g; 4.53 mmol), 4-Chlorthiophenol (0.66 g; 4.53 mmol) und K₂CO₃ (0.64 g; 4.60 mmol) wurden in Dioxan (30 ml) 3 h unter Rückfluß erwärmt. Danach wurde mit CH₂Cl₂ verdünnt, filtriert und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Das Produkt wurde aus Petrolether/Ethylacetat umkristallisiert.

Ausbeute: 1.0 g = 64%

¹³C (100MHz, DMSO-d₆) δ 148.57, 146.43, 138.07, 137.08, 135.76, 130.70, 128.74, 127.27, 125.43, 123.52

20 (d) 4-Amino-3-(4-chlorphenylthio)-benzolsulfonamid

3-(4-Chlorphenylthio)-4-nitro-benzolsulfonamid (0.50 g, 1.45 mmol), NH₄Cl (0.16 g; 2.90 mmol) und Fe-Pulver (0.40 g; 7.25 mmol) wurden in EtOH (10 ml)/Wasser (5 ml) suspendiert und 30 min unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde filtriert, abrotiert und der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen. Es wurde mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde roh weiter eingesetzt.

Ausbeute: 0.43 g = 94%

¹³C (100MHz, CDCl₃)δ 152.17, 136.12, 133.59, 132.24, 130.75, 129.86, 129.38, 128.37, 114.69, 114.09

30 (e) 3-(4-Chlorphenylthio)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonamid

4-Amino-3-(4-chlorphenylthio)-benzolsulfonamid (0.43 g; 1.37 mmol) wurde in Pyridin (10 ml) gelöst und bei 0°C wurde Methansulfonsäurechlorid (4.7 g; 41.0 mmol) zugetropft. Die

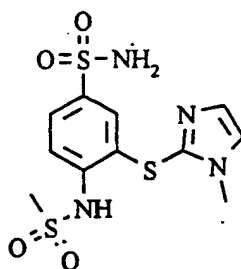
Lösung kam über Nacht auf Raumtemperatur, wurde auf Wasser gegossen und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Das Lösungsmittel wurde abrotiert und der Rückstand in Dioxan (10 ml)/ 2N wässriger NaOH (10 ml) gerührt. Nach dem Ansäuern mit 2N HCl wurde mit Ethylacetat extrahiert, über MgSO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus CH_2Cl_2 umkristallisiert.

5 Ausbeute: 0.28 g = 52%

^{13}C (100MHz, DMSO-d_6) δ 141.50, 140.23, 133.03, 132.82, 132.73, 129.79, 129.78, 129.46, 126.16, 123.90, 41.03

Beispiel 18:

10 3-(N-Methylimidazolyl-2-thio)-4-methylsulfonylamino-benzol-sulfonamid



(a) 3-(N-Methylimidazolyl-2-thio)-4-nitro-benzolsulfonamid

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 17 (c) durchgeführt. Das Produkt wurde aus CH_2Cl_2 umkristallisiert.

15 ^{13}C (100MHz, DMSO-d_6) δ 148.98, 145.94, 137.18, 133.80, 130.95, 127.69, 126.47, 124.49, 123.95, 33.64

(b) 3-(N-Methylimidazolyl-2-thio)-4-amino-benzolsulfonamid

20 Die Synthese wurde analog zu Beispiel 17 (d) durchgeführt. Das Produkt wurde aus Ethylacetat umkristallisiert.

^{13}C (100MHz, DMSO-d_6) δ 152.15, 136.60, 132.13, 131.33, 128.99, 128.01, 124.84, 114.40, 112.40, 33.66

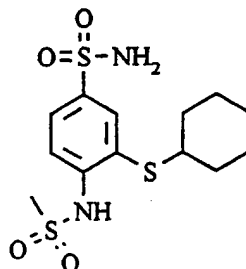
(c) 3-(N-Methylimidazolyl-2-thio)-4-methylsulfonylamino-benzolsulfonamid

25 Die Synthese wurde analog zu Beispiel 17 (e) durchgeführt. Das Produkt wurde aus CH_2Cl_2 /MeOH umkristallisiert.

^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) δ 141.72, 139.05, 135.74, 131.13, 129.85, 127.15, 125.79, 125.70, 125.48, 41.19, 33.63

5 Beispiel 19:

3-(Cyclohexylthio)-4-methylsulfonylamino-benzolsulfonamid



(a) 3-(Cyclohexylthio)-4-nitro-benzolsulfonamid

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 17 (c) durchgeführt. Das Produkt wurde aus Diisopropylether umkristallisiert.

10

^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) δ 148.82, 148.10, 135.04, 126.68, 126.12, 122.87, 44.15, 32.07, 25.30, 25.18

(b) 3-(Cyclohexylthio)-4-amino-benzolsulfonamid

15 Die Synthese wurde analog zu Beispiel 17 (d) durchgeführt. Das Produkt wurde aus Diisopropylether umkristallisiert.

^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ 152.79, 135.75, 130.02, 128.49, 116.79, 113.84, 47.70, 33.61, 26.01, 25.61

20 (c) 3-(Cyclohexylthio)-4-methylsulfonylamino-benzolsulfonamid

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 17 (e) durchgeführt.

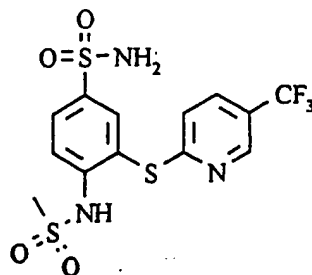
^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ 143.35, 137.04, 134.83, 128.44, 123.18, 116.86, 49.57, 40.49, 33.41, 25.91, 25.35

25

Beispiel 20:

3-(5-Trifluoromethylpyridyl-2-thio)-4-methylsulfonylamino-benzol-sulfonamid

41



(a) 2-(5-Trifluormethylpyridyl-2-thio)-nitrobenzol

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (a) durchgeführt. Zur Reinigung wurde der Rückstand mit Petrolether ausgerührt.

- 5 ^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ 161.90, 146.99, 146.96, 146.92, 146.88, 144.82, 135.05, 134.08, 134.05, 134.02, 133.99, 133.05, 129.14, 127.87, 125.37, 124.68, 124.38, 123.69, 122.00

(b) 2-(5-Trifluormethylpyridyl-2-thio)-anilin

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (b) durchgeführt.

- 10 ^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ 165.60, 149.24, 146.54, 146.49, 146.45, 146.40, 137.71, 133.60, 133.60, 133.57, 133.54, 133.50, 132.31, 129.26, 125.03, 122.90, 122.57, 122.32, 122.24, 119.35, 119.13, 115.69, 118.54, 111.41

(c) 2-(5-Trifluormethylpyridyl-2-thio)-N-methylsulfonylanilid

- 15 Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (c) durchgeführt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel; CH_2Cl_2 /Ethylacetat 19/1).

^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ 163.03, 163.02, 146.90, 146.86, 146.81, 146.77, 140.46, 137.76, 134.17, 134.13, 134.10, 134.07, 132.53, 125.59, 124.68, 124.56, 124.23, 123.90, 123.57, 121.02, 120.87, 119.29, 40.02

20

(d) 3-(5-Trifluormethylpyridyl-2-thio)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonamid

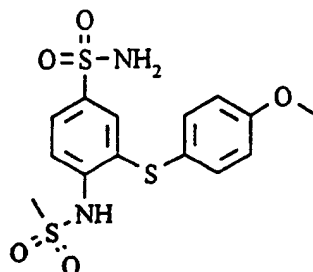
Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (d) und 1 (e) durchgeführt.

^{13}C (100MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 165.38, 146.27, 140.11, 137.79, 134.32, 131.63, 126.93, 125.67, 123.65, 121.88, 121.56, 120.80, 40.68

25

Beispiel 21:

3-(4-Methoxyphenylthio)-4-methylsulfonylamino-benzolsulfonamid



(a) 3-(4-Methoxyphenylthio)-4-nitro-benzolsulfonamid

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 17 (c) durchgeführt. Das Produkt wurde aus CH_2Cl_2 umkristallisiert.

^{13}C (100MHz, DMSO-d_6) δ 161.28, 148.48, 145.73, 140.12, 137.54, 127.21, 124.78, 122.89, 119.37, 116.31, 55.61

(b) 3-(4-Methoxyphenylthio)-4-amino-benzolsulfonamid

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 17 (d) durchgeführt. Das Produkt wurde aus CH_2Cl_2 /Petrolether umkristallisiert.

^{13}C (100MHz, DMSO-d_6) δ 158.66, 152.24, 133.68, 131.23, 130.91, 128.14, 125.36, 115.16, 114.44, 113.92, 55.37

(c) 3-(4-Methoxyphenylthio)-4-methylsulfonylamino-benzolsulfonamid

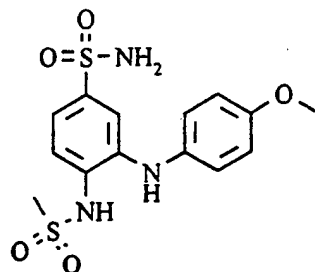
Die Synthese wurde analog zu Beispiel 17 (e) durchgeführt. Das Produkt wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 50/1)

^{13}C (100MHz, DMSO-d_6) δ 160.20, 142.05, 137.43, 135.63, 135.20, 126.53, 126.00, 124.48, 121.77, 115.82, 55.49, 41.44

20

Beispiel 22:

3-(4-Methoxyphenylamino)-4-methylsulfonylamino-benzolsulfonamid



(a) 3-(4-Methoxyphenylamino)-4-nitro-benzolsulfonamid

Natriumhydrid (1.69 g; 42.26 mmol) wurde in absolutem DMF suspendiert und bei 0°C wurde eine Lösung von p-Anisidin (5.20 g; 42.26 mmol) zugetropft. Nach 30 min wurde 3-Chlorsulfanilamid (1.00 g; 4.23 mmol) zugegeben und bei 40°C für 30 min gerührt. Die Mischung wurde auf Wasser gegossen, mit konz. Salzsäure auf pH 1-2 eingestellt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel; CH₂Cl₂).

¹³C (100MHz, DMSO-d₆) δ 157.83, 150.90, 137.80, 131.44, 130.66, 128.86, 125.82, 124.33, 115.13, 111.50, 55.56

(b) 3-(4-Methoxyphenylamino)-4-amino-benzolsulfonamid

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (b) durchgeführt. Das Produkt wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel; CH₂Cl₂).

¹³C (100MHz, DMSO-d₆) δ 154.36, 137.89, 137.22, 137.01, 120.11, 119.70, 119.60, 118.96, 117.04, 114.91, 55.72

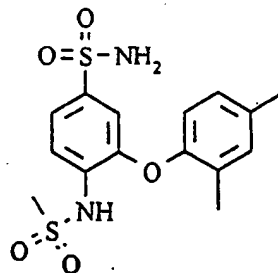
(c) 3-(4-Methoxyphenylamino)-4-methylsulfonylamino-benzolsulfonamid

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 17 (e) durchgeführt. Das Produkt wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 10/1)

¹³C (100MHz, DMSO-d₆) δ 154.99, 145.93, 134.76, 131.77, 130.93, 123.31, 122.21, 114.83, 114.07, 113.30, 55.37, 40.64

Beispiel 23: 3-(2,4-Dimethylphenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonamid

44



(a) 3-(2,4-Dimethylphenoxy)-4-nitro-benzolsulfonamid

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 17 (c) durchgeführt. Das Produkt wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel; CH₂Cl₂/MeOH 25/1).

- 5 ¹³C (100MHz, DMSO-d₆) δ 150.41, 149.51, 149.01, 141.41, 135.57, 132.68, 129.34, 128.59, 126.70, 120.50, 119.75, 114.22, 20.46, 15.43

(b) 3-(2,4-Dimethylphenoxy)-4-amino-benzolsulfonamid

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 17 (d) durchgeführt. Das Produkt wurde aus CH₂Cl₂ umkristallisiert.

- 10 ¹³C (100MHz, DMSO-d₆) δ 151.64, 142.65, 133.16, 132.14, 130.59, 128.76, 127.85, 121.80, 118.94, 113.72, 113.55, 20.39, 15.74

(c) 3-(2,4-Dimethylphenoxy)-4-methylsulfonylamino-benzolsulfonamid

- 15 Die Synthese wurde analog zu Beispiel 17 (e) durchgeführt. Das Produkt wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH₂Cl₂/Ethylacetat 9/1)

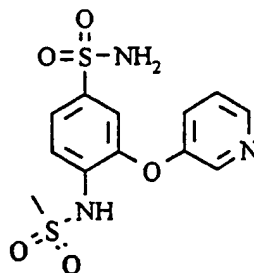
¹³C (100MHz, DMSO-d₆) δ 150.32, 149.63, 141.03, 134.57, 132.37, 130.39, 129.70, 128.30, 123.98, 120.54, 119.98, 112.30, 40.95, 20.47, 15.73

20

Beispiel 24:

3-(Pyridyl-3-oxy)-4-methylsulfonylamino-benzolsulfonamid

45



(a) 2-(Pyridyl-3-oxy)-nitrobenzol

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (a) durchgeführt. Das Produkt wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Ethylacetat/Petrolether 1:1)

- 5 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) (152.91, 149.41, 145.48, 141.08, 134.48, 125.93, 125.59, 124.47, 124.31, 121.14.

(b) 2-(Pyridyl-3-oxy)-anilin

- 10 Zu einer stark gerührten Suspension bestehend aus Rh/C und 2-(Pyridyl-3-oxy)nitrobenzol in THF (25 mL), wurde $\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ langsam bei 0 °C zugetropft. Die Reaktionslösung ließ man langsam über Nacht auf Raumtemperatur kommen. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Filtrat eingedampft. Der so entstandene Rückstand wurde in Ethylacetat (100 ml) aufgenommen und mit verdünnter Salzsäure (3 x 50 ml, pH 2) gewaschen. Die wäßrige Lösung wurde neutralisiert (NaHCO_3) und mit CH_2Cl_2 (3 x 50 ml) extrahiert. Die organische Lösung wurde
- 15 über MgSO_4 getrocknet und anschließend eingedampft. Das erhaltene Öl wurde aus Ethylacetat umkristallisiert

Ausbeute: 5.60 g = 64%

- 20 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) (154.06, 143.83, 142.20, 140.20, 138.89, 125.66, 124.01, 123.58, 120.16, 118.76, 116.72.

(c) 2-(Pyridyl-3-oxy)-N-methylsulfonylanilid

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (c) durchgeführt. Das Produkt wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1)

- 25 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) (152.66, 146.54, 145.51, 141.26, 128.44, 125.72, 125.67, 125.09, 124.37, 121.71, 118.09, 39.84.

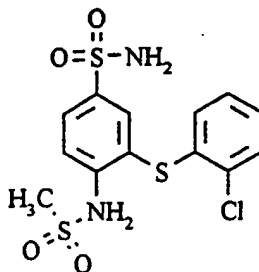
(d) 3-(Pyridyl-3-oxy)-4-methylsulfonylaminobenzosulfonamid

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (d) und 1 (e) durchgeführt. Der Rückstand wurde mit Diisopropylether digeriert und aus Ethanol umkristallisiert.

^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) δ 152.50, 147.68, 145.42, 141.42, 140.90, 132.30, 126.37, 124.92, 123.68, 121.97, 115.81, 40.94

5

Beispiel 25: 3-(2-Chlorphenylthio)-4-methylsulfonylamino-benzolsulfonamid



(a) 3-(2-Chlorphenylthio)-4-nitro-benzolsulfonamid

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 17 (c) durchgeführt. Das Produkt wurde aus Petrolether/ CH_2Cl_2 umkristallisiert.

10

^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) δ 148.74, 146.51, 138.38, 137.96, 136.51, 133.00, 131.19, 129.24, 128.43, 127.50, 124.99, 123.75

(b) 3-(2-Chlorphenylthio)-4-amino-benzolsulfonamid

15

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 17 (d) durchgeführt. Das Produkt wurde aus CH_2Cl_2 umkristallisiert.

^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) δ 153.62, 135.57, 134.97, 131.54, 130.27, 129.79, 129.52, 127.90, 126.92, 126.22, 114.42, 108.95

20

(c) 3-(2-Chlorphenylthio)-4-methylsulfonylamino-benzolsulfonamid

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 17 (e) durchgeführt. Das Produkt wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 19/1) und aus CHCl_3 umkristallisiert.

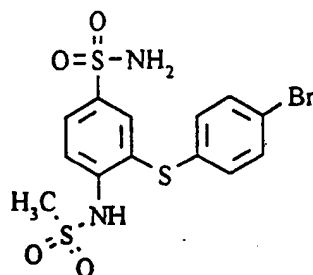
^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) δ 141.48, 141.08, 133.36, 133.28, 131.23, 130.80, 130.28, 129.17, 128.45, 127.60, 126.99, 124.62, 41.22

25

Beispiel 26:

47

3-(4-Bromphenylthio)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonamid



(a) 3-(4-Bromphenylthio)-4-nitro-benzolsulfonamid

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 17 (c) durchgeführt. Das Produkt wurde aus Petrolether/CH₂Cl₂ umkristallisiert.

¹³C (100MHz, DMSO-d₆) δ 148.56, 146.50, 137.85, 137.19, 133.62, 129.27, 127.26, 125.50, 124.49, 123.56

(b) 3-(4-Bromphenylthio)- 4-amino-benzolsulfonamid

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 17 (d) durchgeführt.

¹³C (100MHz, CDCl₃)d 153.16, 135.54, 135.18, 132.08, 131.34, 129.20, 128.72, 118.83, 114.28, 110.70

(c) 3-(4-Bromphenylthio)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonamid

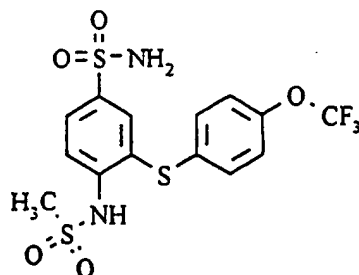
Die Synthese wurde analog zu Beispiel 17 (e) durchgeführt. Das Produkt wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 1/1).

¹³C (100MHz, DMSO-d₆) δ 141.75, 139.98, 133.44, 132.79, 132.75, 130.11, 130.05, 126.41, 125.04, 121.25, 41.21

20 Beispiel 27:

3-(4-Trifluoromethoxyphenylthio)-4-methylsulfonylaminobenzol-sulfonamid

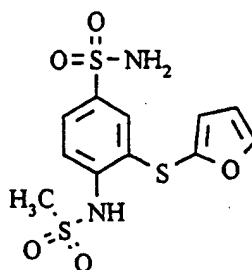
48



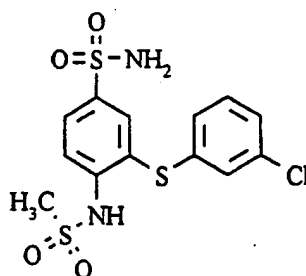
^{13}C (100MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 141.70, 141.53, 141.06, 132.48, 128.91, 127.72, 127.42, 127.10, 126.47, 126.40, 126.36, 124.38, 41.10

5

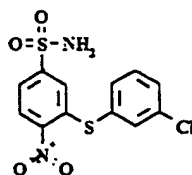
Beispiel 28: 3-(Furyl-2-thio)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonamid



Beispiel 29: 3-(3-Chlorphenylthio)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonamid



10 (a) 3-(3-Chlorphenylthio)-4-nitro-benzolsulfonamid

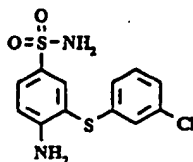


15 Die Synthese wurde analog zu Beispiel 14 (c) durchgeführt. Das Produkt wurde aus Petrolether/ CH_2Cl_2 umkristallisiert.

49

^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) δ 148.58, 146.62, 137.58, 134.73, 134.37, 133.85, 132.22, 132.12, 130.70, 127.23, 125.74, 123.70

5 (b) 3-(3-Chlorphenylthio)-4-amino-benzolsulfonamid

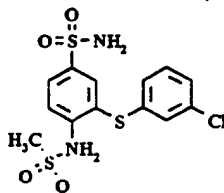


10 Die Synthese wurde analog zu Beispiel 14 (d) durchgeführt. Das Produkt wurde aus CHCl_3 umkristallisiert.

^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) δ 153.32, 138.54, 135.44, 133.87, 131.36, 130.92, 129.43, 125.83, 125.71, 125.16, 114.33, 110.09

15

(c) 3-(3-Chlorphenylthio)-4-methylsulfonylamino-benzolsulfonamid



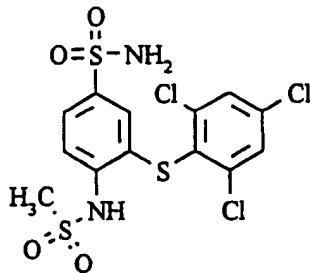
20

Die Synthese wurde analog zu Beispiel 14 (e) durchgeführt. Das Produkt wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 19/1).

^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) δ 141.62, 140.60, 136.64, 134.16, 131.42, 131.05, 129.46, 128.80, 128.74, 127.72, 126.93, 124.73, 41.19

25

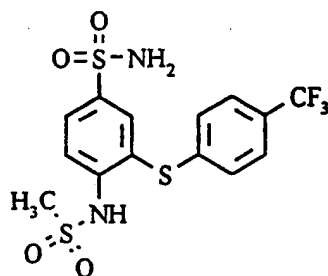
Beispiel 30: 3-(2,4,6-Trichlorphenylthio)-4-methylsulfonylaminobenzol-sulfonamid



50

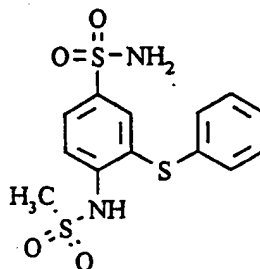
^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) δ 143.01, 141.54, 137.05, 136.34, 134.17, 129.56, 129.34, 128.76, 127.84, 126.39, 124.43, 123.00, 41.49

Beispiel 31: 3-(4-Trifluoromethylphenylthio)-4-methylsulfonylaminobenzol-sulfonamid

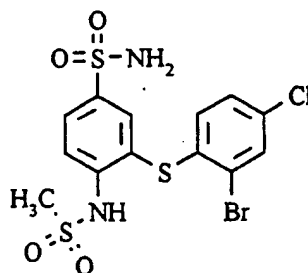


5

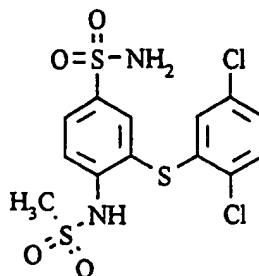
Beispiel 32: 3-(Phenylthio)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonamid



Beispiel 33: 3-(2-Brom-4-chlorphenylthio)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonamid



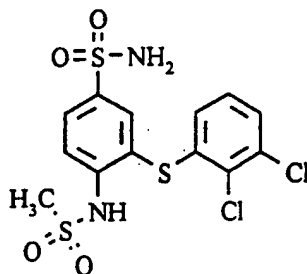
10 Beispiel 34: 3-(2,5-Dichlorphenylthio)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonamid



51

^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) δ 141.76, 141.64, 136.21, 132.70, 131.96, 131.60, 131.28, 129.08, 128.54, 127.85, 125.95, 124.81, 41.29

Beispiel 35: 3-(2,3-Dichlorphenylthio)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonamid

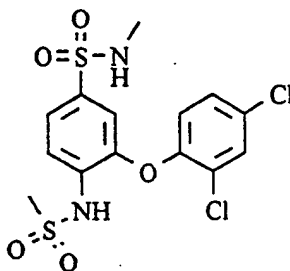


5

^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) δ 142.07, 141.49, 137.28, 132.70, 132.57, 129.74, 128.99, 128.65, 128.02, 127.84, 125.37, 124.24, 41.19

10 Beispiel 36:

3-(2,4-Dichlorphenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonsäure N-methylamid



3-(2,4-Dichlorphenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonsäure N-methylamid (HN-56203)

3-(2,4-Dichlorphenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonsäurechlorid (0.56 g, 1.3 mmol)

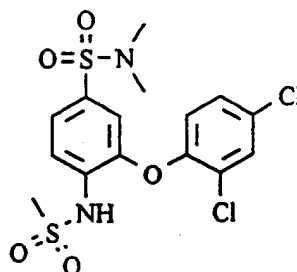
15 wurde in Dioxan (15 ml) gelöst und bei 0°C zu einer Lösung von Methylamin Hydrochlorid (1.18 g, 17 mmol) in 1N wässriger NaOH (15 ml, 15 mmol) und Dioxan (20 ml) zugetropft. Die Mischung wurde 1 h bei 0°C gerührt, mit 1N HCl angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde abrotiert. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, 20 CH_2Cl_2 /Ethylacetat 9/1).

Ausbeute: 0.25 g = 45%

^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ 148.35, 146.21, 134.97, 132.03, 131.28, 131.16, 128.98, 127.15, 123.15, 123.12, 119.56, 113.81, 40.45, 29.18

Beispiel 37:

3-(2,4-Dichlorphenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonsäure N,N-dimethyl-amid



- 5 3-(2,4-Dichlorphenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonsäurechlorid (1.12 g, 2.6 mmol) wurde in Dioxan (5 ml) gelöst und bei 0°C zu einer Lösung von Dimethylamin Hydrochlorid (1.10 g, 13.4 mmol) in 1N wässriger NaOH (13 ml, 13 mmol) und Dioxan (13 ml) zugetropft. Die Mischung wurde 1 h bei 0°C gerührt, mit 1N HCl angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde abrotiert. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 6/4).
- 10

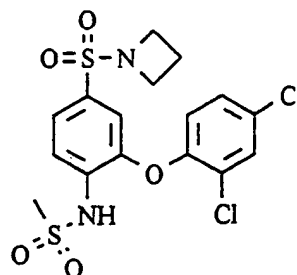
Ausbeute: 0.27g=24%

¹³C (100MHz, DMSO-d₆) δ 150.02, 147.24, 133.01, 130.81, 130.42, 129.53, 129.18, 126.03, 123.74, 123.17, 122.57, 115.72, 41.03, 37.59

15

Beispiel 38:

3-(2,4-Dichlorphenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonsäure azetidinium-amid.



- 20 3-(2,4-Dichlorphenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonsäurechlorid (0.51 g, 1.2 mmol) wurde in Dioxan (5 ml) gelöst und bei 0°C zu einer Lösung von Azetidinium Tetrafluoroborat

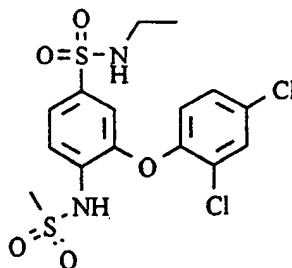
(1.48 g, 10.2 mmol) in 1N wässriger NaOH (10 ml, 10 mmol) und Dioxan (20 ml) zugetropft. Die Mischung wurde 1 h bei 0°C gerührt, mit 1N HCl angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde abrotiert. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH₂Cl₂/Ethylacetat 9/1).

Ausbeute: 0.18 g = 33%

¹³C (100MHz, DMSO-d₆) δ 149.94, 147.28, 133.32, 130.49, 129.70, 129.58, 129.26, 126.15, 124.39, 122.87, 122.86, 116.02, 50.94, 41.08, 14.87

10

Beispiel 39: 3-(2,4-Dichlorphenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonsäure N-ethylamid



3-(2,4-Dichlorphenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonsäurechlorid (1.64 g, 3.8 mmol) wurde in Dioxan (5 ml) gelöst und bei 0°C zu einer Lösung von Ethylamin Hydrochlorid (2.51 g, 30.8 mmol) in 1N wässriger NaOH (30 ml, 30 mmol) und Dioxan (30 ml) zugetropft. Die Mischung wurde 1 h bei 0°C gerührt, mit 1N HCl angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde abrotiert. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH₂Cl₂/Ethylacetat 10/0.5).

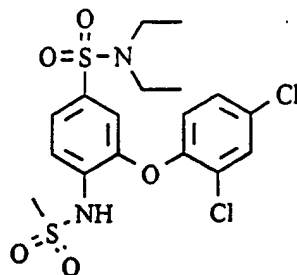
20 Ausbeute: 0.46 g = 28%

¹³C (100MHz, DMSO-d₆) δ 149.88, 147.82, 137.13, 131.96, 130.44, 129.66, 129.24, 126.31, 123.58, 123.03, 122.58, 114.53, 41.00, 37.57, 14.73

25 Beispiel 40:

3-(2,4-Dichlorphenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonsäure N,N-diethylamid

54



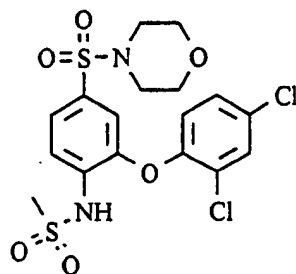
3-(2,4-Dichlorophenoxy)-4-methylsulfonylamino-2-sulfamoylbenzoic acid diethylamide (1.08 g, 2.50 mmol) wurde in Dichlormethan (5 ml) gelöst und bei 0°C zu einer Lösung von Diethylamin (0.30 ml, 2.51 mmol) in Pyridin (20 ml) zugetropft. Die Mischung wurde 1 h bei 0°C gerührt, mit 1N HCl angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde abrotiert. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH₂Cl₂).

Ausbeute: 0.22 g = 19%

¹³C (100MHz, DMSO-d₆) δ 149.98, 147.50, 136.21, 132.37, 130.43, 129.63, 129.21, 126.15, 123.56, 122.86, 122.72, 114.90, 41.77, 41.02, 14.02

Beispiel 41:

3-(2,4-Dichlorophenoxy)-4-methylsulfonylamino-2-sulfamoylbenzoic acid morpholinamide



3-(2,4-Dichlorophenoxy)-4-methylsulfonylamino-2-sulfamoylbenzoic acid diethylamide (1.36 g, 3.2 mmol) wurde in Dioxan (5 ml) gelöst und bei 0°C zu einer Lösung von Morpholin (2.25 ml, 25.6 mmol) in 1N wässriger NaOH (26 ml, 26 mmol) und Dioxan (20 ml) zugetropft. Die Mischung wurde 1 h bei 0°C gerührt, mit 1N HCl angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigte

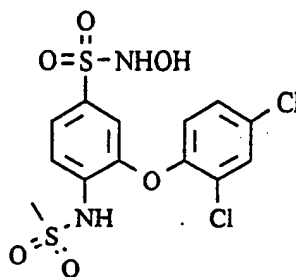
ten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde abrotiert.

Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH_2Cl_2 /Ethylacetat 9/1).

Ausbeute: 0.93 g = 60%

^{13}C (100MHz, DMSO-d_6) δ 150.02, 147.15, 133.44, 130.43, 129.51, 129.31, 129.18, 126.23,
 5 125.98, 123.95, 123.02, 122.51, 116.78, 115.83, 65.41, 45.83, 41.03

Beispiel 42: 3-(2,4-Dichlorphenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonsäure hydroxyamid



10 3-(2,4-Dichlorphenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonsäurechlorid (0.17 g, 0.40 mmol) wurde in Dioxan (3 ml) gelöst und bei 0°C zu einer Lösung von Hydroxylamin Hydrochlorid (0.28 g, 4.0 mmol) und Natriumcarbonat (0.43 g, 4.0 mmol) in Wasser (5 ml) und Dioxan (2 ml) zugetropft. Die Mischung wurde 2 h bei 0°C gerührt, mit conc. HCl angesäuert und mit
 15 Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde abrotiert. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Chloroform/MeOH 9/1).

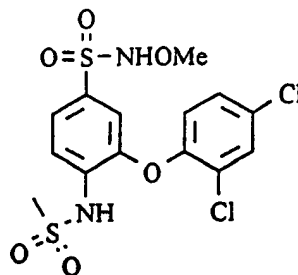
Ausbeute: 0.1 g = 62%

^{13}C (100MHz, DMSO-d_6) δ 149.92, 147.35, 133.60, 132.91, 130.40, 129.60, 129.20, 126.25, 124.41, 122.99, 122.90, 116.22, 41.09

20

Beispiel 43: 3-(2,4-Dichlorphenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonsäure O-methylhydroxyamid

56



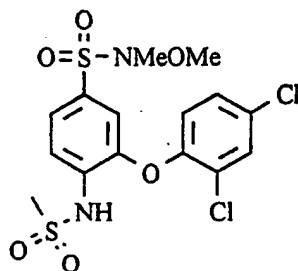
- 3-(2,4-Dichlorophenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonsäurechlorid (1.1 g, 2.55 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (5 ml) gelöst und bei 0°C zu einer Lösung von O-Methylhydroxylamin Hydrochlorid (0.3 g, 3.6 mmol) und DMAP (0.44 g, 3.6 mmol) in Pyridin (20 ml) zugetropft. Die Mischung wurde 2 h bei 0°C gerührt und dann abrotiert. Der Rückstand wurde im Vakuum getrocknet und chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Chloroform/MeOH 50/1).

Ausbeute: 0.28 g = 25%

^{13}C (100MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 149.89, 147.25, 133.47, 133.06, 130.42, 129.64, 129.20, 126.24, 124.42, 122.85, 122.71, 116.00, 64.44, 41.11

10

Beispiel 44: 3-(2,4-Dichlorophenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonsäure N,O-dimethylhydroxyamid



- 3-(2,4-Dichlorophenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonsäurechlorid (1.1 g, 2.55 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (5 ml) gelöst und bei 0°C zu einer Lösung von N,O-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid (0.34 g, 3.5 mmol) und DMAP (0.44 g, 3.6 mmol) in Pyridin (20 ml) zugetropft. Die Mischung wurde 2 h bei 0°C gerührt und dann abrotiert. Der Rückstand wurde im Vakuum getrocknet und chromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH_2Cl_2).

Ausbeute: 0.43 g = 37%

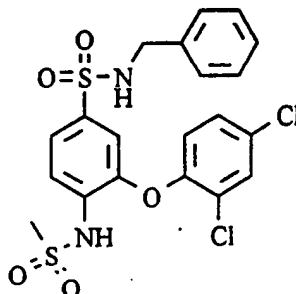
20

57

^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) δ 149.94, 146.71, 134.37, 130.45, 129.64, 129.18, 126.97, 126.10, 125.77, 122.77, 122.20, 117.43, 63.36, 41.12, 38.97

5 Beispiel 45:

3-(2,4-Dichlorphenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonsäure N-benzylamid



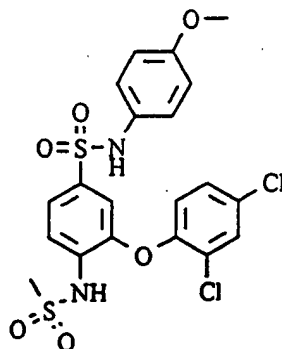
3-(2,4-Dichlorphenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonsäurechlorid (1.08 g, 2.51 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (5 ml) gelöst und bei 0°C zu einer Lösung von Benzylamin (0.35 ml, 3.2 mmol) in Pyridin (20 ml) zugetropft. Die Mischung wurde 2 h bei 0°C gerührt und dann abrotiert. Der Rückstand wurde im Vakuum getrocknet und chromatographisch gereinigt (Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 19/1).

Ausbeute: 0.18 g = 15%

^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) δ 149.94, 147.70, 137.38, 137.26, 132.04, 130.41, 129.55, 129.19, 128.30, 127.71, 127.28, 126.23, 123.52, 122.87, 122.67, 114.71, 46.23, 40.92

Beispiel 46: 3-(2,4-Dichlorphenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonsäure -(4-methoxyphenyl)amid

58



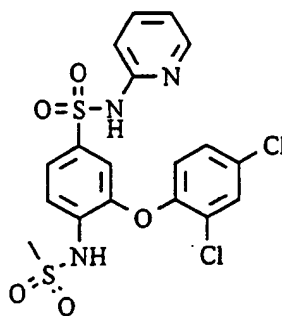
3-(2,4-Dichlorphenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonsäurechlorid (1.08 g, 2.51 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (5 ml) gelöst und bei 0°C zu einer Lösung von p-Anisidin (0.46 g, 3.7 mmol) in Pyridin (20 ml) zugetropft. Die Mischung wurde 1 h bei 0°C gerührt und dann abrotiert. Der Rückstand wurde im Vakuum getrocknet und chromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH_2Cl_2 /Ethylacetat 19/1).

Ausbeute: 0.37 g = 29%

^{13}C (100MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 156.96, 149.63, 147.53, 135.54, 132.26, 130.44, 129.82, 129.77, 129.13, 126.41, 124.11, 123.12, 123.07, 122.72, 114.57, 114.42, 55.31, 41.03

10

Beispiel 47: 3-(2,4-Dichlorphenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonsäure-(2-pyridyl)-amid



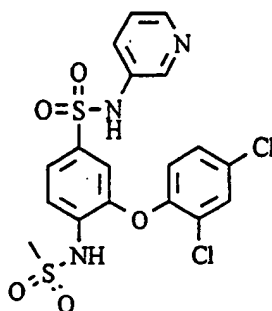
15 3-(2,4-Dichlorphenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonsäurechlorid (1.08 g, 2.51 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (5 ml) gelöst und bei 0°C zu einer Lösung von 2-Aminopyridin (0.30 g, 3.2 mmol) in Pyridin (20 ml) zugetropft. Die Mischung wurde 1 h bei 0°C gerührt und dann abrotiert. Der Rückstand wurde im Vakuum getrocknet und chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Chloroform/MeOH 19/1).

Ausbeute: 0.22 g = 18%

^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) (155.91, 150.50, 148.60, 146.84, 141.94, 139.86, 130.21, 129.08, 128.95, 127.90, 126.19, 125.43, 123.47, 121.39, 114.14, 112.17, 111.81, 40.66)

5

Beispiel 48: 3-(2,4-Dichlorphenoxy)-4-methylsulfonylamino-benzolsulfonsäure -(3-pyridyl)-amid



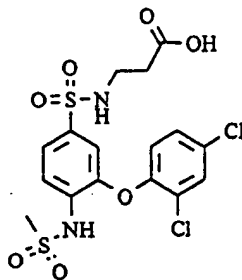
3-(2,4-Dichlorphenoxy)-4-methylsulfonylamino-benzolsulfonsäurechlorid (1.08 g, 2.51 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (5 ml) gelöst und bei 0°C zu einer Lösung von 3-Aminopyridin (0.30 g, 3.2 mmol) in Pyridin (20 ml) zugetropft. Die Mischung wurde 1 h bei 0°C gerührt und dann abrotiert. Der Rückstand wurde im Vakuum getrocknet und chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Chloroform/MeOH 19/1).

Ausbeute: 0.18 g = 15%

^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) (149.43, 147.65, 145.75, 142.35, 134.92, 134.17, 132.57, 130.56, 130.03, 129.30, 128.21, 126.52, 124.12, 123.39, 122.90, 122.70, 114.05, 41.07)

Beispiel 49:

[3-(2,4-Dichlorphenoxy)-4-methylsulfonylamino-phenylsulfamoyl] - β -alanin

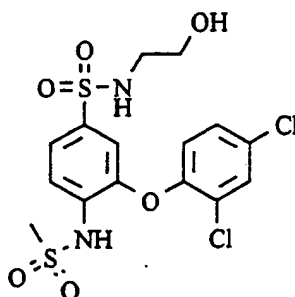


3-(2,4-Dichlorphenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonsäurechlorid (2.28 g, 5.3 mmol) wurde in Dioxan (5 ml) gelöst und bei 0°C zu einer Lösung von b-Alanin (3.77 g, 42.4 mmol) in 1N wässriger NaOH (42 ml, 42 mmol) und Dioxan (20 ml) zugetropft. Die Mischung wurde 3 h bei 0°C gerührt, mit conc. HCl angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde abrotiert. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat/HOAc 1/1/0.1).

Ausbeute: 0.52 g = 20%

¹³C (100MHz, DMSO-d₆) δ 172.25, 150.01, 147.65, 136.43, 132.52, 130.41, 129.48, 129.18, 126.14, 123.38, 122.81, 122.78, 114.83, 40.97, 38.62, 34.20

Beispiel 50: 3-(2,4-Dichlorphenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonsäure -2-hydroxyethylamid



15

3-(2,4-Dichlorphenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonsäurechlorid (1.1 g, 2.5 mmol) wurde in CH₂Cl₂ (5 ml) gelöst und bei 0°C zu einer Lösung von Ethanolamin (0.20 g, 3.3 mmol) in Pyridin (20 ml) zugetropft. Die Mischung wurde 1 h bei 0°C gerührt und dann abrotiert. Der Rückstand wurde im Vakuum getrocknet und chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Chloroform/MeOH 19/1).

20

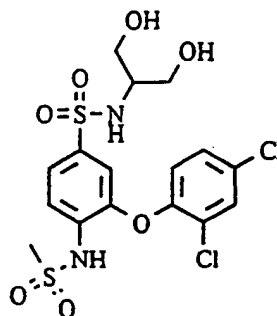
Ausbeute: 0.28 g = 24%

¹³C (100MHz, DMSO-d₆) δ 149.97, 147.71, 137.12, 130.41, 129.53, 129.20, 126.19, 123.55, 123.52, 122.83, 122.66, 114.77, 59.95, 45.11, 41.01

25

Beispiel 51:

3-(2,4-Dichlorphenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonsäure
bis(hydroxymethyl)methylamid



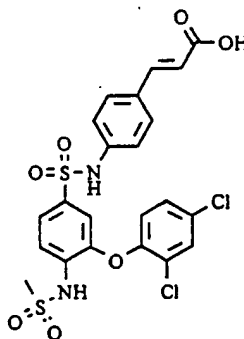
- 3-(2,4-Dichlorphenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonsäurechlorid (1.8 g, 2.51 mmol)
5 wurde in CH_2Cl_2 (5 ml) gelöst und bei 0°C zu einer Lösung von Bis(hydroxymethyl)methylamin (0.44 g, 4.8 mmol) in Pyridin (20 ml) zugetropft. Die Mischung wurde 2 h bei 0°C gerührt und dann abrotiert. Der Rückstand wurde im Vakuum getrocknet und chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Chloroform/MeOH 19/1).

Ausbeute: 0.35 g = 29%

- 10 ^{13}C (100MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 150.17, 147.50, 138.39, 132.09, 130.34, 129.29, 129.10, 126.02, 123.25, 122.75, 122.51, 115.22, 60.36, 57.07, 40.94

Beispiel 52:

- 15 4[-3-(2,4-Dichlorphenoxy)-4-methylsulfonylaminophenylsulfamoyl-]-E-zimtsäure



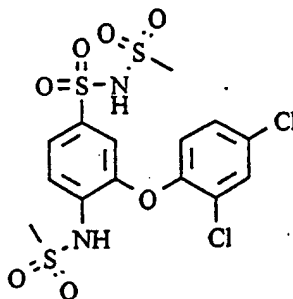
3-(2,4-Dichlorphenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonsäurechlorid (1.1 g, 2.55 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (5 ml) gelöst und bei 0°C zu einer Lösung von 4-Aminozimtsäure Hydrochlorid (0.65 g, 43.3 mmol) und DMAP (0.44 g, 3.6 mmol) in Pyridin (20 ml) zugetropft. Die

Mischung wurde 7 h bei 0°C gerührt und dann abrotiert. Der Rückstand wurde im Vakuum getrocknet und chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat/HOAc 1/1/0.1).

Ausbeute: 0.43 g = 30%

¹³C (100MHz, DMSO-d₆) δ 167.68, 149.54, 147.56, 143.23, 139.25, 130.47, 130.33, 130.07,
5 129.89, 129.42, 129.21, 126.45, 123.19, 122.96, 122.71, 120.18, 118.42, 114.28, 113.74, 41.10

Beispiel 53: 3-(2,4-Dichlorphenoxy)-4-methylsulfonylaminophenylsulfonsäure N-methylsulfonylamid



10

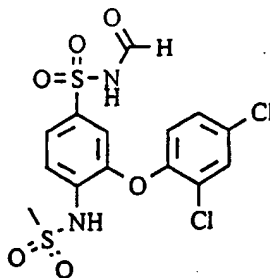
Methansulfonsäureamid (1.2 g, 12.5 mmol) wurde in abs. THF(50 ml) gelöst und TMEDA (7.55 ml) wurde zugesetzt. Die Lösung wurde auf -50°C gekühlt und BuLi (7.8 ml, 12.5 mmol) zugesetzt. Es wurde 15. min. bei dieser Temperatur gerührt dann eine Lösung von 3-(2,4-Dichlorphenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonsäurechlorid (0.5 g, 1.25 mmol) in THF
15 (5 ml) zugetropft. Die Mischung wurde 4 h bei -40°C gerührt und durch Zugabe von Essigsäure gequenchet. Die Mischung wurde in Ethylacetat gelöst und mit Wasser extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde abrotiert. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, CHCl₃/MeOH 18/3).

Ausbeute: 0.18 g = 29%

¹³C (100MHz, DMSO-d₆) δ 150.59, 147.38, 144.52, 130.19, 129.82, 128.93, 128.80, 125.72,
20 124.30, 122.50, 121.96, 115.67, 42.92, 40.84

Beispiel 54: 3-(2,4-Dichlorphenoxy)-4-methylsulfonylaminophenylsulfonsäure N-formylamid

63

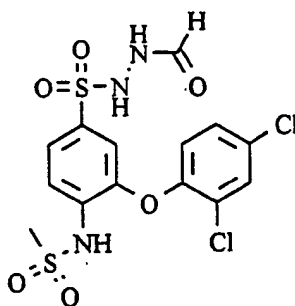


Formamid (0.5 ml, 12.5 mmol) wurde in abs. THF (50 ml) gelöst und TMEDA (7.55 ml) wurde zugesetzt. Die Lösung wurde auf -50°C gekühlt und BuLi (7.8 ml, 12.5 mmol) zugesetzt. Es wurde 15 min. bei dieser Temperatur gerührt dann eine Lösung von 3-(2,4-Dichlorphenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonsäurechlorid (0.5 g, 1.25 mmol) in THF (5 ml) zugetropft. Die Mischung wurde 5 h bei -40°C gerührt und durch Zugabe von Essigsäure gequenchet. Die Mischung wurde in Ethylacetat gelöst und mit Wasser extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde abrotiert. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9/2).

10 Ausbeute: 0.04 g = 7%

^{13}C (100MHz, MeOH-d_4) δ 166.05, 150.96, 149.39, 139.60, 133.78, 132.83, 132.16, 130.45, 128.84, 125.06, 123.82, 123.57, 115.15, 41.10

15 Beispiel 55: 3-(2,4-Dichlorphenoxy)-4-methylsulfonylaminophenylsulfonsäure N-(N'-formyl)-hydrazid



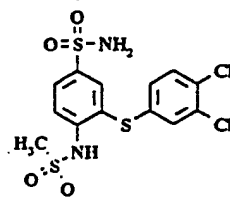
3-(2,4-Dichlorphenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonsäurechlorid (1.1 g, 2.5 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (5 ml) gelöst und bei 0°C zu einer Lösung von Formylhydrazin (0.18 g, 3.0 mmol) in Pyridin (20 ml) zugetropft. Die Mischung wurde 1 h bei 0°C gerührt und dann abro-

tiert. Der Rückstand wurde im Vakuum getrocknet und chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Chloroform/MeOH 19/1).

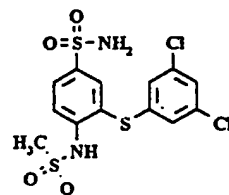
Ausbeute: 0.73 g = 64%

^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) δ 166.84, 159.45, 150.27, 150.15, 147.20, 146.95, 134.81, 133.25,
 5 130.32, 129.27, 129.07, 125.82, 124.43, 124.19, 124.01, 123.03, 122.89, 122.33, 122.14,
 116.68, 116.35, 40.95, 40.88

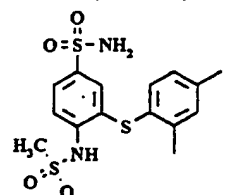
Beispiel 56: 3-(3,4-Dichlorphenylthio)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonamid



10 Beispiel 57: 3-(3,4-Dichlorphenylthio)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonamid

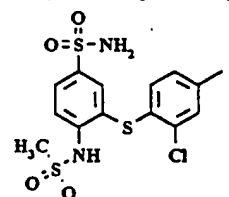


Beispiel 58: 3-(2,4-Dimethylphenylthio)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonamid



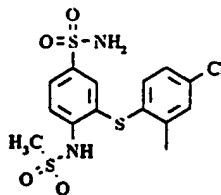
15

Beispiel 59: 3-(2-Chlor-4-methylphenylthio)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonamid

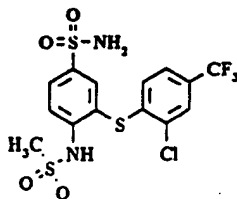


Beispiel 60: 3-(2-Methyl-4-chlorphenylthio)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonamid

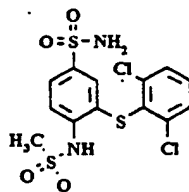
65



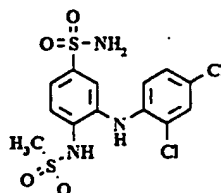
Beispiel 61: 3-(2-Chlor-4-trifluormethylphenylthio)-4-methylsulfonylamino-benzosulfonamid



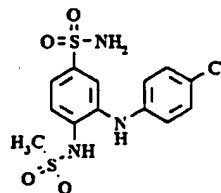
5 Beispiel 62: 3-(2,6-Dichlorphenylthio)-4-methylsulfonylaminobenzosulfonamid



Beispiel 63: 3-(2,4-Dichlorphenylamino)-4-methylsulfonylaminobenzosulfonamid

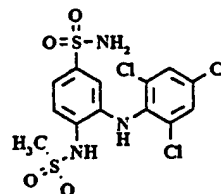


Beispiel 64: 3-(4-Chlorphenylamino)-4-methylsulfonylaminobenzosulfonamid

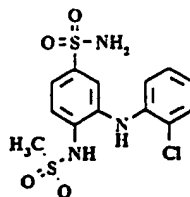


10

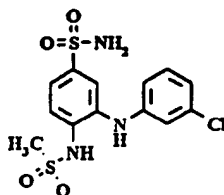
Beispiel 65: 3-(2,4,6-Trichlorphenylamino)-4-methylsulfonylaminobenzosulfonamid



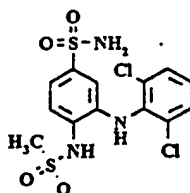
Beispiel 66: 3-(2-Chlorphenylamino)-4-methylsulfonylaminobenzosulfonamid



Beispiel 67: 3-(3-Chlorphenylamino)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonamid

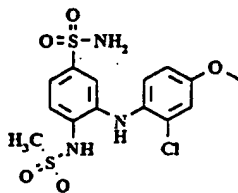


Beispiel 68: 3-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonamid

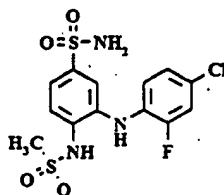


5

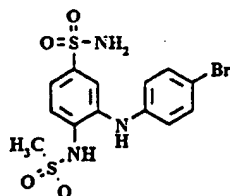
Beispiel 69: 3-(2-Chlor-4-methoxyphenylamino)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonamid



Beispiel 70: 3-(2-Fluor-4-chlorphenylamino)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonamid

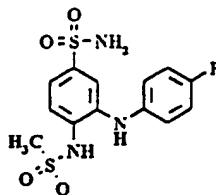


10 Beispiel 71: 3-(4-Bromphenylamino)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonamid

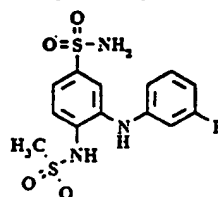


Beispiel 72: 3-(4-Fluorphenylamino)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonamid

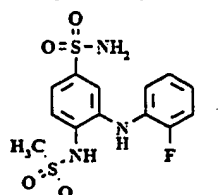
67



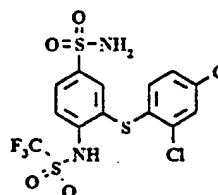
Beispiel 73: 3-(3-Fluorphenylamino)-4-methylsulfonylaminobenzosulfonamid



Beispiel 74: 3-(2-Fluorphenylamino)-4-methylsulfonylaminobenzosulfonamid



Beispiel 75: 3-(2,4-Dichlorphenylthio)-4-trifluormethylsulfonylaminobenzosulfonamid



- 10 3-(2,4-Dichlorphenylthio)-4-amino-benzosulfonamid (1.00g, 2.86mmol) wurde in CH_2Cl_2 (50ml) gelöst und Triethylamin (4.00ml, 28.6mmol) wurde zugegeben. Die Mischung wurde auf 0°C gekühlt und Trifluormethansulfonylchlorid (2.42ml, 22.9mmol) wurde zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 30 min bei 0°C und anschließend 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit 1N HCl hydrolysiert, mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Das Produkt wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 15/1).
- 15

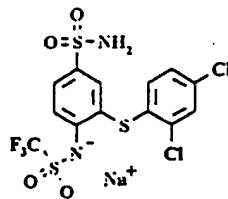
Ausbeute: 0.15g=11%

^{13}C (100MHz, CDCl_3)d 151.39, 136.07, 134.56, 133.88, 131.84, 131.62, 130.06, 129.51, 129.31, 127.58, 127.55, 126.20, 122.89, 119.58, 114.70, 111.42

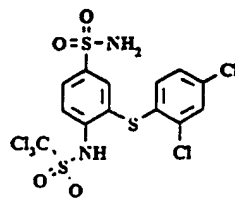
20

Beispiel 76: [3-(2,4-Dichlorphenylthio)-4-trifluormethylsulfonylaminobenzosulfonamid] Natriumsalz

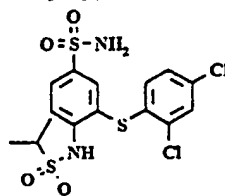
68



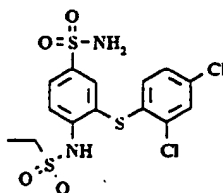
Beispiel 77: 3-(2,4-Dichlorphenylthio)-4-trichlormethylsulfonylaminobenzolsulfonamid



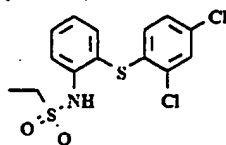
5 Beispiel 78:: 3-(2,4-Dichlorphenylthio)-4-isopropylsulfonylaminobenzolsulfonamid



Beispiel 79: 3-(2,4-Dichlorphenylthio)-4-ethylsulfonylaminobenzolsulfonamid



10 (a) 2-(2,4-Dichlorphenylthio)-N-ethylsulfonylanilid

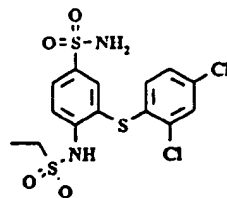


Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (c) durchgeführt. Das Produkt wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, CH₂Cl₂).

15 ¹³C (100MHz, CDCl₃)d 139.98, 137.64, 133.48, 132.73, 132.15, 129.77, 128.35, 127.88, 125.18, 118.99, 118.87, 46.73, 8.12

(b) 3-(2,4-Dichlorphenylthio)-4-ethylsulfonylaminobenzolsulfonamid

69



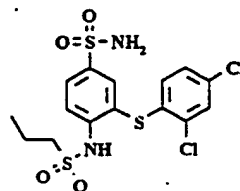
Die Synthese wurde analog zu Beispiel 1 (d) und (e) durchgeführt. Das Produkt wurde aus CH_2Cl_2 /MeOH umkristallisiert.

5

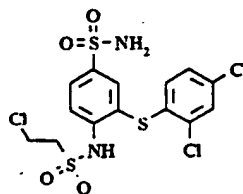
^{13}C (100MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 141.78, 141.11, 134.04, 132.89, 132.81, 132.03, 131.06, 129.71, 128.58, 127.23, 127.12, 125.20, 47.70, 8.11

10

Beispiel 80: 3-(2,4-Dichlorphenylthio)-4-propylsulfonylaminobenzosulfonamid



Beispiel 81: 3-(2,4-Dichlorphenylthio)-4-(2-chlorethylsulfonylamino)benzosulfonamid



15

Beispiel A

Humaner COX-2 Test

- 20 Zellen einer humanen monocytoiden Zell-Linie werden mit LPS stimuliert (Brutschrank bei 37°C , 5% CO_2 angereicherte Atmosphäre und annähernd 100% Luftfeuchtigkeit), um COX-2 zu induzieren. Danach wird das Kulturmedium (RPMI 1640 angereichert mit 10% FCS, 2 mM Glutamin, 10 000 U/ml Penicillin, 10 ng/ml Streptomycin und 1 mM Pyruvat) erneuert und potentielle Hemmstoffe der Cyclooxygenase-2, gelöst in Kulturmedium oder in Phosphat gepufferte Saline oder in irgendeinem anderen Zellkultur-verträglichen Lösungsmittel, hinzuge-
- 25 fügt und eine halbe Stunde wie oben beschrieben inkubiert. Arachidonsäure wird hinzupipettiert

und 15 Minuten weiter inkubiert. Der Kulturüberstand der Zellen wird abgehoben und auf seinen Gehalt an Produkten des Cyclooxygenasestoffwechsels (z.B. Prostaglandin E₂, Prostaglandin F_{1α}, Thromboxan B₂) hin mittels ELISA gemessen.

5 Beispiel B:

Humaner COX I- Test

Die Hemmung der Arachidonsäure-induzierten Aggregation von gewaschenen humanen Thrombozyten wurde als Testsystem für eine Abschätzung der Hemmung der Cyclooxygenase I verwendet. Die Testsubstanzen wurden einer Thrombozytensuspension bei 37°C zwei Minuten vor Zugabe der Arachidonsäure (10 µM Endkonzentration) zugesetzt und der Aggregationsverlauf mittels Aggregometer registriert. Mit Hilfe einer Konzentrations-Wirkungskurve wurde die Konzentration der Testsubstanz bestimmt, bei der 50% Aggregation gemessen wurden (IC₅₀).

15 Die Ergebnisse der beiden Tests, sowie die daraus ermittelte Selektivität ist in Tabelle 1 angegeben.

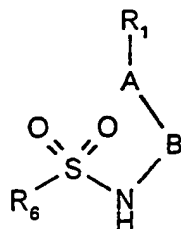
Tabelle 1

20

Verbindung	COX I IC ₅₀ µM	COX II IC ₅₀ µM	COX I/COX II
1	≥50	0,10	≥500
4	≥45	0,11	≥450
25 6	52	0,2	260
7	27	0,027	1000
8	11	0,15	73
17	60	0,17	353
19	≥60	0,54	≥110
30 25	≥35	0,17	≥196
26	≥70	0,27	≥253

Patentansprüche:

1. Verbindungen der Formel I



5

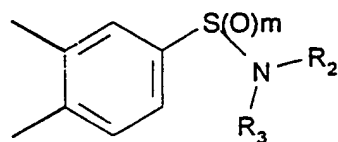
I

in der

A Sauerstoff, Schwefel oder NH,

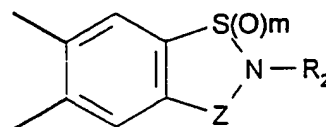
R₁ einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen, Alkyl, CF₃ oder Alkoxy substituierten Cycloalkyl-, Aryl- oder Heteroarylrest

10 B eine Gruppe der Formel II a oder II b



II a

oder



II b

R₂ und R₃ unabhängig voneinander Wasserstoff, einen gegebenenfalls polyfluorierten Alkylrest, einen Aralkyl- Aryl- oder Heteroarylrest oder einen Rest (CH₂)_n-X,

15

oder

R₂ und R₃ gemeinsam mit dem N- Atom einen drei bis siebengliedrigen, gesättigten, teilweise oder vollständig ungesättigten Heterocyclus mit einem oder mehreren Heteroatomen N, O, oder S, der gegebenenfalls durch Oxo, einen Alkyl-, Alkylaryl- oder Arylrest oder einen Rest (CH₂)_n-X substituiert sein kann,

20

R₂' Wasserstoff, einen gegebenenfalls polyfluorierten Alkylrest, einen Aralkyl- Aryl- oder Heteroarylrest oder einen Rest (CH₂)_n-X,

wobei

X Halogen, NO₂, -OR₄, -COR₄, -CO₂R₄, -OCO₂R₄, -CN, -CONR₄OR₅, -CONR₄R₅, -

25

SR₄, -S(O)R₄, -S(O)₂R₄, -NR₄R₅, -NHC(O)R₄, -NHS(O)₂R₄

Z $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{CH}_2-$, $-\text{NHCO}-$, $-\text{CONH}-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{NHCH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{N}-\text{R}_3$, $>\text{C}=\text{O}$, $>\text{S}(\text{O})_m$.

R_4 und R_5 unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl oder Aryl.

5 n eine ganze Zahl von 0 bis 6,

R_6 einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 - 4 C-Atomen, der gegebenenfalls durch Halogen oder Alkoxy ein- oder mehrfach substituiert sein kann, oder CF_3 und m eine ganze Zahl von 0 bis 2

bedeuten,

10 mit der Bedingung, daß A nicht O bedeutet, wenn R_6 CF_3 bedeutet, und deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

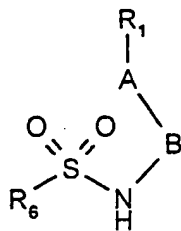
2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in der R_1 einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen, Methoxy, Methyl oder Ethyl substituierten Cyclopentyl-, Cyclohexyl-,

15 Phenyl-, Pyridyl-, Thienyl- oder Thiazolylrest bedeutet.

3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 2, in der R_1 einen Cyclohexylrest, einen Phenylrest, einen 2,4-Dichlorphenylrest oder einen 2,4-Difluorphenylrest bedeutet.

20 4. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend als Wirkstoff mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1.

5. Verwendung von Verbindungen der Formel I

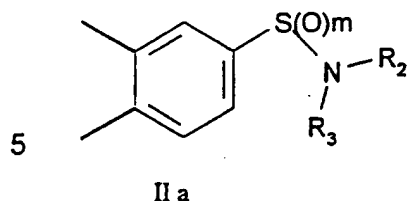


I

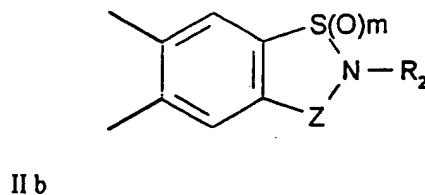
25 in der

A Sauerstoff, Schwefel oder NH ,

- R_1 einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen, Alkyl, CF_3 oder Alkoxy substituierter Cycloalkyl-, Aryl- oder Heteroarylrest
- B eine Gruppe der Formel II a oder II b



oder



R_2 und R_3 unabhängig voneinander Wasserstoff, einen gegebenenfalls polyfluorierten Alkylrest, einen Aralkyl- Aryl- oder Heteroarylrest oder einen Rest $(CH_2)_n-X$,
oder

- 10 R_2 und R_3 gemeinsam mit dem N- Atom einen drei bis siebengliedrigen, gesättigten, teilweise oder vollständig ungesättigten Heterocyclus mit einem oder mehreren Heteroatomen N, O, oder S, der gegebenenfalls durch Oxo, einen Alkyl-, Alkylaryl- oder Arylrest oder einen Rest $(CH_2)_n-X$ substituiert sein kann,

- R_2' Wasserstoff, einen gegebenenfalls polyfluorierten Alkylrest, einen Aralkyl- Aryl- oder
15 Heteroarylrest oder einen Rest $(CH_2)_n-X$,
wobei

X Halogen, NO_2 , $-OR_4$, $-COR_4$, $-CO_2R_4$, $-OCO_2R_4$, $-CN$, $-CONR_4OR_5$, $-CONR_4R_5$, $-SR_4$, $-S(O)R_4$, $-S(O)_2R_4$, $-NR_4R_5$, $-NHC(O)R_4$, $-NHS(O)_2R_4$

- Z $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CO-$, $-CO-$
20 CH_2- , $-NHCO-$, $-CONH-$, $-NHCH_2-$, $-CH_2NH-$, $-N=CH-$, $-NHCH-$, $-CH_2-CH_2-NH-$, $-CH=CH-$,
 $>N-R_3$, $>C=O$, $>S(O)_m$,

R_4 und R_5 unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl oder Aryl,

n eine ganze Zahl von 0 bis 6,

- R_6 einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 - 4 C- Atomen, der gegebenenfalls durch Halogen oder Alkoxy ein- oder mehrfach substituiert sein kann, und
25 m eine ganze Zahl von 0 bis 2

bedeuten,

74

und deren pharmazeutisch verträgliche Salze als Mittel zu Behandlung und Linderung von Krankheiten oder Störungen, die durch Hemmung des Enzym Cyclooxygenase II geheilt oder gelindert werden können.

- 5 6. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 5 als Mittel zur Behandlung oder Linderung von entzündlichen Prozessen.
7. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 5 als Mittel zur Behandlung von Schmerzen.

Int. Application No
PCT/EP 96/02954

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07C311/39 C07C323/67 C07C311/48 C07C311/40 C07D275/06
C07D333/34 C07D213/76 A61K31/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07C C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US,A,3 906 024 (G.G.I. MOORE, ET AL.) 16 September 1975 see column 8, line 45 - column 9, line 26; claim 1	1-4,6,7
A	WO,A,94 13635 (MERCK FROSST CANADA) 23 June 1994 cited in the application see page 2 - page 3	1,4,5

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 October 1996

Date of mailing of the international search report

1 5. 10. 96

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

English, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 96/02954

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 5-7 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out, based on the alleged effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 96/02954

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-3906024	16-09-75	BE-A- 765558	11-10-71
		CA-A- 1010890	24-05-77
		CA-A- 1023380	27-12-77
		CA-A- 1024771	24-01-78
		CH-A- 557804	15-01-75
		DE-A- 2118190	09-03-72
		GB-A- 1306564	14-02-73
		NL-A- 7104420	15-10-71
		US-A- 3840597	08-10-74
		US-A- 4164412	14-08-79
WO-A-9413635	23-06-94	AU-A- 5621594	04-07-94
		CA-A- 2151235	23-06-94
		EP-A- 0673366	27-09-95
		JP-T- 8504408	14-05-96

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/02954

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07C311/39 C07C323/67 C07C311/48 C07C311/40 C07D275/06
C07D333/34 C07D213/76 A61K31/18

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07C C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US,A,3 906 024 (G.G.I. MOORE, ET AL.) 16.September 1975 siehe Spalte 8, Zeile 45 - Spalte 9, Zeile 26; Anspruch 1	1-4,6,7
A	WO,A,94 13635 (MERCK FROSST CANADA) 23.Juni 1994 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 2 - Seite 3	1,4,5

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- * 'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- * 'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- * 'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- * 'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- * 'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

* 'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

* 'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

* 'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

* 'Z' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9. Oktober 1996

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

15. 10. 96

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

English, R

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/02954

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. _____, weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 5-7 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr. _____, weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich _____
3. ☐ Ansprüche Nr. _____, weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen enthalten: _____

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/02954

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US-A-3906024	16-09-75	BE-A- 765558	11-10-71
		CA-A- 1010890	24-05-77
		CA-A- 1023380	27-12-77
		CA-A- 1024771	24-01-78
		CH-A- 557804	15-01-75
		DE-A- 2118190	09-03-72
		GB-A- 1306564	14-02-73
		NL-A- 7104420	15-10-71
		US-A- 3840597	08-10-74
		US-A- 4164412	14-08-79
WO-A-9413635	23-06-94	AU-A- 5621594	04-07-94
		CA-A- 2151235	23-06-94
		EP-A- 0673366	27-09-95
		JP-T- 8504408	14-05-96